



Središnja medicinska knjižnica

Mayer, Miroslav (2012) *Model praćenja sustavnog eritemskog lupusa analizom bolničkog morbiditeta te specifičnog mortaliteta mapiranjem [The SLE surveillance model using hospital morbidity and mortality data mapping]*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1939>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Miroslav Mayer

**Model praćenja sustavnog eritemskog
lupusa analizom bolničkog morbiditeta
te specifičnog mortaliteta mapiranjem**

DISERTACIJA



Zagreb, 2012.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Miroslav Mayer

**Model praćenja sustavnog eritemskog
lupusa analizom bolničkog morbiditeta
te specifičnog mortaliteta mapiranjem**

DISERTACIJA

Zagreb, 2012.

Disertacija je izrađena u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Voditelj rada: prof. dr. sc. Nada Čikeš

Zahvaljujem se svojoj mentorici Prof.dr. Nadi Čikeš na iznimnoj podršci, trudu i strpljenju te mentorskom elanu tokom izrade ove studije. Zahvaljujem se svim kolegama na odjelu na podršci i vrijednim diskusijama. Kolegici dr Tanji Čorić i dr Branimiru Tomiću iz Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo zahvaljujem na brižno prikupljenim podacima bez kojih ovaj rad ne bi bio moguć te vrijednim diskusijama. Prof.dr.sc. Anji Jazbec , voditeljici katedre za Matematiku Šumarskog fakulteta u Zagrebu zahvaljujem na zdušnoj pomoći u rješavanju metodoloških pitanja. Svojim roditeljima Ani i Vladimiru zahvaljujem na korisnim savjetima, diskusijama i brojnim klasičnim referencama. Na kraju se želim zahvaliti svojoj strpljivoj obitelji na složnosti i pomoći.

"The reason for collecting, analyzing and disseminating information on a disease is to control that disease. Collection and analysis should not be allowed to consume resources if action does not follow."

--Foege WH et al. Int. J of Epidemiology 1976; 5:29-37.

Sadržaj:

1. UVOD	1
1.1. Klinička obilježja SLE	2
1.1.1. Postavljanje dijagnoze SLE	4
1.1.2. Specifični laboratorijski testovi	7
1.1.3. Tijek bolesti i prognoza	8
1.2. Epidemiološka obilježja SLE	8
1.2.1. Geoepidemiološka obilježja SLE	9
1.3. Nadzor bolesti u populaciji	11
1.3.1. Registri SLE	13
1.3.2. Registriranje SLE u Hrvatskoj	14
2. CILJEVI, HIPOTEZA I SVRHA ISTRAŽIVANJA	15
2.1. Ciljevi istraživanja	15
2.2. Hipoteza	15
2.3. Svrha istraživanja i očekivani znanstveni doprinos	15
3. MATERIJALI I METODE	16
3.1. Mjesto provođenja ispitivanja	16
3.2. Demografski podaci	16
3.3. Podaci o hospitaliziranim bolesnicima	16
3.4. Podaci o umrlim bolesnicima	16
3.5. Metode	18
3.5.1. Obrada podataka (primarnih zapisa o hospitaliziranim)	18
3.5.2. Obrada podataka (primarnih zapisa o umrlima)	18
3.5.3. Opće metodološke napomene	19
3.5.4. Statističke metode	20
4. REZULTATI	23
4.1. Analiza bolničkog pobola	23
4.2. Analiza specifičnog mortaliteta	40
4.3. Dodatne analize	48
5. RASPRAVA	50
6. ZAKLJUČAK	58
7. SAŽETAK	60
8. ABSTRACT	61
9. LITERATURA	62
10. ŽIVOTOPIS	74

Abecedni popis kratica i oznaka

Kratica	Opis
ACR	American College of Rheumatology (eng.)
ANA	antinuklearna antitijela
Anti-Sm	anti-Smith antitijela
APS	antifosfolipidni sindrom (eng. antiphospholypid syndrome)
APTV	aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme
BiH	Bosna i Hercegovina
CDC	Centar za kontrolu bolesti (eng. Center for disease control)
CMV	citomegalo virus
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
dsDNK	Dvostruka uzvojnica deoksiribonukleinske kiseline
DSHR	direktno standardizirana stopa hospitalizacije (eng. directly standardized hospitalization rate)
DSMR	direktno standardizirana stopa mortaliteta (eng. Directly standardized mortality rate)
EBV	virus Epstein Barr
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (eng.)
ESCET	European standing committee for education and training (eng.)
EULAR	European league against rheumatism (eng.)
GIS	geografski informacijski sustav
GPS	Globalni sustav pozicioniranja (eng. global positioning system)
HBV	virus hepatitisa B
HCV	virus hepatitisa C
HIV	virus humane imunodeficijencije (eng. human immunodeficiency virus)
HLA	Human leukocyte antigen (eng.)
HZJZ	Hrvatski zavod za javno zdravstvo
ITP	idiopatska trombocitopenička purpura
JMBG	jedinstveni matični broj građanina
KBC	Klinički bolnički centar
KML	Keyhole Markup Language (eng.)
MKB	Međunarodna klasifikacija bolesti
NUTS	Nomenclature of units for territorial statistics (eng)
RA	Reumatoidni artritis
RF	Reumatoidni faktor
RH	Republika Hrvatska
RR	relativni rizik
SAD	Sjedinjene Američke Države
SLE	sistemska eritemski lupus (eng. systemic lupus erythematosus)
SNP	polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (eng. single nucleotide polymorphism)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
TNF	činitelj tumorske nekroze (eng. Tumor Necrosis Factor)
WHO	Svjetska zdravstvena organizacija (eng. World Health Organisation)

1. UVOD

Sistemi eritemski lupus (SLE) je model multisistemske bolesti, povijesno nastao nozološkom sintezom različitih organskih manifestacija vezanih patogenetski, patološki, laboratorijski i klinički(1). Zbog složene i varijabilne genetske osnove, patogeneze i kliničke slike pa čak i patološke prezentacije nemoguće je uspostaviti zlatni standard u dijagnostici bolesti. Zbog toga je dijagnoza bolesti još uvijek odraz znanja, iskustva, kliničke vještine i sintetskog kliničkog promišljanja ordinarijusa. Izostao je konsenzus stručnjaka o dijagnostičkim kriterijima, a kao surogat i smjernica u dijagnostici se u praksi koriste klasifikacijski kriteriji koji su opterećeni brojnim manjkavostima (2–5). U epidemiološkim studijama prevalencije i incidencije bolesti je zbog svega navedenog najteže utvrditi *slučajeve*, tj potvrditi da neki bolesnik doista ima SLE. To je složen postupak. U diskusijama o dizajnu ove teze tijekom pilot studija, jedna od primjedaba kolega kliničara je bila upravo pitanje točnosti utvrđivanja kazusa. Od prvih epidemioloških studija koje su se koristile kartografskim mapiranjem, kao što je poznata studija epidemije kolere u Londonu (6), bilo je ključno utvrditi za svaki slučaj kako se doista radi o bolesti na koju se sumnjalo. U konkretnoj studiji Snowa ističe se upravo njegov minuciozni rad na utvrđivanju slučajeva bolesti kao glavni doprinos točnosti zaključaka koji su proizašli iz kartografske analize podataka. U predloženom sustavu populacijskog praćenja SLE mislim da nije toliko presudna njegova egzaktnost u procjeni učestalosti jer je pretpostavka da su *biasi* relativno brojni ali randomizirani te time relativno konstantni u odnosu na cjelokupnu populaciju i teritorij države i promatrana razdoblja. Zato da ne utječu bitno na interpretaciju, a pogotovo ne na reproducibilnost rezultata osim u smislu redukcije statističke značajnosti nađenih razlika. Ako govorimo o kontinuiranom modelu praćenja SLE u populaciji, do sada nije bilo ponuđenih literaturnih rješenja osim nacionalnih registara oboljelih od SLE ili registara oboljelih od najznačajnijih reumatskih bolesti, što je cilj kome se teži i kod nas. Registar međutim ne rješava sam po sebi sva pitanja praćenja bolesti u populaciji. Registre karakterizira visoka točnost i validnost, ali ostaju pitanja složenosti prikupljanja podataka, vremena koje ono iziskuje od zdravstvenih djelatnika i dodatnog vremenskog i financijskog normativa u rutinskom radu s bolesnicima te potrebne educiranosti liječnika i administrativnog osoblja koje prijavljuje i obrađuje podatke (7,8). Prednost modela praćenja ponuđenog u ovoj tezi u odnosu na nacionalni registar reumatskih bolesti je svakako jednostavnost registriranja podataka koji se ionako prikupljaju rutinski i obvezni su dio administrativnog i stručnog izvještavanja. Model se može primijeniti odmah i s postojećom

informatičkom infrastrukturu i kadrovima. Ovakav model može ponuditi solidno rješenje do uspostave nacionalnog registra oboljelih od SLE. Nakon uspostave registra SLE ponuđeni sustav može i dalje poslužiti u kontekstu nadzora bolesti, s tim da će crpiti još i podatke iz registra. Njegova je temeljna svrha pratiti jednu složenu bolest u populaciji, odnosno u zdravstvenom sustavu, monitoriranjem lako dostupnih podataka o hospitaliziranim bolesnicima te umrlim osobama mapiranjem podataka, pri čemu zabilježene razlike u prostorno-vremenskoj distribuciji pojavnosti bolesti trebaju biti osnovica za daljnja ciljana klinička, epidemiološka i javnozdravstvena istraživanja. Mislim da je model metodološki reproducibilan, a odabrani indeksi su visoko agregirani i u semiološkom smislu sveobuhvatni.

1.1. Klinička obilježja SLE

SLE je kronična sustavna autoimuna bolest nepoznata uzroka karakterizirana oštećenjem stanica i tkiva imunim kompleksima i patogenim autoprotutijelima obilježena naizmjeničnim egzacerbacijama i remisijama. Bolest se može razviti naglo ili se razvija postupno mjesecima, a ponekad i godinama. Prve manifestacije bolesti mogu biti relativno banalne, primjerice fotosenzitivnost uz artralgijske, leptirasti eritem ili primjerice aftozne promjene i blage opće simptome. S druge strane prezentirajući simptomi mogu biti dramatični, praćeni burnim općim simptomima. Takvi bolesnici nerijetko dolaze sa slikom teške citopenije, serozitisa ili znacima zahvaćenosti vitalnih organskih sustava, posebno bubrega i središnjeg živčanog sustava. Početna obrada bolesnika je, osobito kod težih bolesnika, vezana uz bolničko liječenje, kao i sve teže manifestacije koje se jave tijekom bolesti. Za potrebe ove teze u nastavku su samo ukratko navedene najvažnije manifestacije bolesti prema organskim sustavima, kako bi se shvatila složenost kliničke slike SLE i pridonjelo razumijevanju semantike dobivenih administrativnih podataka.

Zglobovi: zglobna očitovanja SLE se javljaju kod 90% posto oboljelih. Tegobe su raspona od poliartralgija do poliartritisa. Tipično, SLE artritis je seronegativan i ne dovodi do erozija i deformiteta. U približno 10% bolesnika artritis je perzistentno aktivan i dovodi do deformiteta metakarpofalangealnih i interfalangealnih zglobova bez erozija hrskavice (Jaccoudov artritis) (9).

Koža i sluznice: tipična kožna očitovanja SLE uključuju leptirasti fiksni eritem obraza. Raznolike druge eritemoskvamozne makulopapulozne lezije se mogu javljati na drugim

djelovima kože, najčešće na fotoekspoziranim područjima - licu, vratu, poprsju, laktovima... Rijetke su vezikule ili ulceracije na koži. Često su prisutne rekurentne aftozne promjene bukalne sluznice, nepca, desni i prednjeg nosnog septuma. Dosta često obilježje SLE je lokalizirana ili generalizirana alopecija. Panikulitis može biti u podlozi potkožnih nodularnih lezija. Vaskulitičke promjene na koži uključuju mrljasti eritem dlanova i prstiju, periungvalni eritem, infarkte ležišta noktiju, urtikariju i palpabilnu purpuru. Petehije se ponekad vide kao odraz trombocitopenije. Gotovo kod svih bolesnika se javlja fotosenzitivnost (10).

Srce i pluća: najčešća manifestacija plućne bolesti je rekurentni suhi ili eksudativni pleuritis. Rijetko se nađe pneumonitis, iako su blagi poremećaji plućne funkcije česti. Rijetke su teške plućne hemoragije. Od ostalih komplikacija učestalo nalazimo plućne embolije, osobito u bolesnika sa sekundarnim antifosfolipidnim sindromom. Rijetko nalazimo težu plućnu hipertenziju. Od srčanih manifestacija susreću se perikarditis, miokarditis te endokarditis tipa Liebman-Sacks. Ubrzana ateroskleroza doprinosi povećanoj incidenciji ishemijske bolesti srca. Kod novorođenčadi majki s lupusom zabilježene su kongenitalne smetnje provođenja (10–13).

Živčani sustav: lupus može zahvatiti periferni i središnji živčani sustav. Od važnijih simptoma valja navesti psihoze, različite forme epilepsije, cerebrovaskularne incidente, kognitivne ispade različitog stupnja sve do organskog moždanog sindroma, aseptički meningitis, periferne polineuropatije i *mononeuritis multiplex*, transverzalni mijelitis, cerebelarnu disfunkciju, migrenu, koreju, demijelinizacijske promjene sa simptomima nalik multiploj sklerozi. Cerebrovaskularna bolest značajno doprinosi ukupnom morbiditetu i mortalitetu oboljelih od SLE, osobito kod bolesnika koji imaju pridružen antifosfolipidni sindrom. Kada se zbroje sve manifestacije živčanog sustava, njihova učestalost značajno prelazi 50%, a pri brojanju blagih očitovanja udio bolesnika koji imaju barem jednu manifestaciju od strane živčanog sustava približna je brojcima od 90 % (14–27).

Bubrezi: prema nekim podacima iz studija, do 90% bolesnika ima tijekom života neki od simptoma i znakova bubrežne afekcije. Klinička slika varira od tek diskretne proteinurije i aktivnog sedimenta urina do razvijenog lopusnog nefritisa sa kliničkom i laboratorijskom slikom nefritičkog ili nefrotskog sindroma. Lupusni nefritis se klasificira histološki prema svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) na pet osnovnih tipova, od kojih tip III i tip IV predstavljaju histološki korelat proliferativnih formi glomerulonefritisa s najvišom stopom zatajivanja bubrega. Težina i učestalost bubrežne bolesti u pojedinim kohortama i

subpopulacijama bolesnika sa sistemskim lupusom imaju jako značajan utjecaj na stope mortaliteta i trajnih tjelesnih oštećenja te hospitalizacija. Učinak na povećanje stope smrtnosti je osobito izražen kod djece. Pritom ostaju dileme koliko utjecaja na težinu i učestalost lupus nefritisa ima rasa, a koliko socioekonomski status i dostupnost zdravstvenog servisa pojedinih potpopulacija (28–39).

Reprodukcija: obstetričke manifestacije se sastoje od povećanog rizika ranih i kasnih spontanih pobačaja i prijevremenog poroda. Aktivna bolest, afekcija bubrega i središnjeg živčanog sustava te pridružena obilježja antifosfolipidnog sindroma značajno povećavaju učestalost komplikacija za plod i majku tijekom trudnoće. Za majke su najveća prijetnja tromboembolijski incidenti i egzacerbacije bolesti (40–45).

Hematološke manifestacije: uključuju anemiju, od kojih je karakteristična autoimuna hemolitička anemija, leukopeniju i limfopeniju te ponekad životno ugrožavajuću imunotrombocitopeniju. Kao entiteti u sklopu SLE opisani su i Evansov sindrom i trombotička trombocitopenička purpura (TTP). Trombofilija u sklopu sekundarnog antifosfolipidnog sindroma može rezultirati rekurentnim arterijskim tromboembolijama, embolijama pluća, tromboflebitisima i pobačajima. Limfadenopatija i splenomegalija češće prate aktivnu bolest i prisutni su gotovo redovito kod djece (46–53).

Probavni sustav: pankreatitis, poremećaj crijevnog motiliteta i vaskulitis mezenterijelnih arterija su rijetke komplikacije SLE. Ponekad se javljaju bolovi u abdomenu i ascites kao odraz serozitisa, ili se kod vaskulitisa vidi slika perforacije šupljeg organa ili ileusa. Lupus rijetko uzrokuje parenhimnu bolest jetre, a može se preklapati sa autoimunim hepatitisom (54–59).

1.1.1 Postavljanje dijagnoze SLE

Postavljanje dijagnoze SLE je složen proces koji uključuje vrlo temeljitu anamnezu, pregled bolesnika i opsežnu obradu. Na SLE se može posumnjati kod svakog bolesnika koji ima ranije navedene simptome i znakove. Da bi se postavila dijagnoza SLE, potrebno je, ovisno o kliničkoj slici, razmotriti i po potrebi isključiti infektivne (npr. CMV, EBV, HIV, HBV, HCV, parvo B19, endokarditis, tuberkuloza, histoplazmoza, bruceloza, toksoplazmoza, borelioza...) (10,60–64) i maligne bolesti (limfo i mijeloproliferativne bolesti, sarkomi) koje mogu davati slične simptome i laboratorijske pokazatelje (65,66). Posebno je teško u ranim stadijima nediferencirane kolagenoze razlikovati SLE od drugih kolagenoza (RA,

Sjogrenovog sindroma, miješane kolagenoze, polimiozitisa i dermatomiozitisa, sistemske skleroze) (67,68). Važno je isključivati i druge sistemske bolesti poput sarkoidoze ili bolesti koje u mnogim obilježjima mogu biti nalik SLE ili se s njim preklapati (npr. trombotička trombocitopenička purpura - hemolitičko uremički sindrom, idiopatska trombocitopenička purpura, vaskulitisi, primarni antifosfolipidni sindrom) (52,69–71). Neki laboratorijski nalazi poput pozitivnog testa na LE stanice, protutijela na dvostruku uzvojnici DNK ili pak protutijela na Sm antigen imaju veliku pozitivnu prediktivnu vrijednost za SLE. Opetovano negativni testovi imunoflorescencije na antinuklearna protutijela i uredne vrijednosti komplementa u klinički aktivnoj bolesti imaju visoku negativnu prediktivnu vrijednost za dijagnozu SLE. Zbog složenosti procesa postavljanja dijagnoze u kojoj je nekada i vrijeme bitna odrednica, kao surogat dijagnostičkih kriterija često se koriste 1997. revidirani klasifikacijski kriteriji za SLE koje je za potrebe studija razvio 1982 American College of Rheumatology (ACR) (2–4). Prema tim kriterijima smatra se da bolesnik koji ispunjava 4 ili više kriterija ima SLE. Klasifikacijske kriterije i definicije kriterija prikazuje **Tablica 1.**

Naravno da klasifikacijski kriteriji ne mogu zamijeniti dijagnostičke kriterije. Posebno je bitno isključivanje alternativnih dijagnoza, osobito infektivnih i zloćudnih bolesti koje mogu dovesti do sklopa simptoma ili znakova koji bi se lako uklopili u SLE. Drugi veliki problem dijagnostike u reumatskim upalnim sustavnim bolestima jest sličnost, miješanje i preklapanje pojedinih entiteta, zbog čega se nerijetko od strane vodećih kliničara tijekom godina praćenja bolesnika mijenja i dijagnoza bolesti. Ta je spoznaja važna kako bi se razumjela semiotička tj. semantička vrijednost epidemiološkog podatka o dijagnozi bolesti. I dok su klasifikacijski kriteriji više manje dobri u postizanju homogenosti populacije bolesnika za potrebe kliničkih studija o SLE, njihova je primjena upitna u populacijskim studijama.

Tablica 1 Revidirani klasifikacijski kriteriji za SLE po ACR

Kriterij	Definicija
1. leptirasti osip	fiksni eritem obraza koji ne zahvaća nazolabijalne nabore, uzdignut ili u razini
2. diskoidni osip	eritemski uzdignuti plakovi s adherentnim keratotičkim ljuskanjem i čepljenjem folikula; u starijim lezijama mogu nastati atrofični ožiljci
3. fotosenzitivnost	osip kao rezultat neuobičajene reakcije na sunce u anamnezi ili viđen od liječnika
4. oralna ulcera	obično bezbolne ulceracije u ustima i nazofarinksu viđene od liječnika
5. neerozivni artritis	zahvaćenost 2 ili više periferna zglobova karakterizirana bolom, otokom ili izljevom
6. pleuritis ili perikarditis	a) pleuritis - uvjerljiva anamneza pleuralne boli, pleuralno trenje koje čuje liječnik ili dokaz pl. izljeva ili b) perikarditis--potvrđen elektrokardiografski ili perikardijalno trenje ili perikardijalni izljev
7. poremećaji bubrega	a) perzistentna proteinurija > 0.5 grama na dan ili > 3 ako proteinurija nije kvantificirana ili b) stanični cilindri--mogu biti eritrocitni, hemoglobinski, granulirani, tubularni ili miješani
8. neurološki poremećaji	a) epilepsija- u odsutnosti lijekova ili metaboličkih poremećaja; npr uremija ili elektrolitski disbalans ili b) psihoza-- u odsutnosti lijekova ili metaboličkih poremećaja; npr uremija, ketoacidoza ili elektrolitski disbalans
9. hematološki poremećaj	a) hemolitička anemija s retikulocitozom ili b) leukopenija < 4,000/mm ³ u ≥ 2 nalaza ili c) limfopenija < 1,500/ mm ³ u ≥ 2 nalaza ili d) trombocitopenija <100,000/ mm ³ u odsutnosti lijekova koji je mogu prouzročiti
10. imunološki poremećaj	a) anti-DNA: protutijelo na nativnu DNA u nenormalnom titru ili b) anti-Sm: prisutnost protutijela na Sm nuklearni antigen ili c) pozitivan nalaz antifosfolipidnih protutijela: - nenormalni titar IgG ili IgM antikardiolipinskih protutijela, ili - pozitivan test na lupus antikoagulans standardnom metodom ili - lažno pozitivan test na treponeme tijekom 6 mjeseci potvrđen s ITP ili FTA
11. pozitivna antinuklearna protutijela	nenormalni titar antinuklearnih protutijela imunoflorescencijom ili ekvivalentnim testom u bilo kojem trenutku i u odsutnosti lijekova

1.1.2. Specifični laboratorijski testovi

Uloga specifičnih dijagnostičkih testova je značajna u postavljanju dijagnoze SLE, ali i praćenju bolesnika. Pozitivna imunoflorescencija na antinuklearna protutijela (ANA) u visokom titru preko 1:80 je obilježje oko 98% bolesnika. Lažno pozitivni nalazi se mogu javljati u drugim bolestima vezivnog tkiva, malignim bolestima, pa čak i u općoj populaciji. Lažno pozitivnih nalaza kod titra od 1:320 ima oko 3%, a kod 1:40 čak do 30%. Ipak, čini se da je u tih osoba nešto povećan rizik autoimunih bolesti, uključno i SLE, a rizik ovisan o titru, odnosno količini antinuklearnih protutijela, kao i pripadnosti pojedinom podtipu antinuklearnih protutijela. Lijekovi poput prokainamida, hidralazina ili npr. u novije vrijeme blokatora TNF alfa mogu isto tako biti uzrokom lažno pozitivnih rezultata pa i "lupus-like" sindroma. Kod tih su bolesnika kliničke prezentacije bolesnika blage, a od protutijela je vrlo tipično anti-ssDNK protutijelo (protutijelo na jednolančanu DNK). Protutijela na dsDNK su vrlo specifična za sistemski lupus, ali ih nalazimo u samo 25 do 30% oboljelih od SLE. Isto vrijedi za protutijela na antigen Sm. Anti U1-RNP protutijelo je karakteristično za miješanu bolest veziva koju klasifikacijski i klinički ipak treba gledati kao zasebni entitet. Brojni drugi ekstraktabilni nuklearni antigeni mogu se naći u oboljelih od SLE, ali i u drugih kolagenoza, zbog čega je njihova vrijednost u diferencijalnoj dijagnozi bitno manja (72–78,10). Dokaz antifosfolipidnih protutijela je jedan od revidiranih dijelova kriterija. Lažno pozitivni serološki testovi na treponemu palidum u prisutnosti antikardiolipina se nalaze u oko 5-10% oboljelih od SLE. Od rutinskih nalaza produženo aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) može ukazivati na antikardiolipinska protutijela. Danas se standardni testovi na antikardiolipinska protutijela rade testom ELISA. Antikardiolipinska protutijela mogu biti pozitivna u oboljelih od SLE i bez prisutnosti simptoma antifosfolipidnog sindroma (10,78,79).

Za određivanje aktivnosti bolesti važna je procjena sustava komplementa, što se rutinski određuje kao ukupna hemolitička aktivnost komplementa te kvantitativno određivanje C3 i C4 komponente komplementa. Uz to se nerijetko određuju i imunokompleksi u krvi oboljelih, što je manje pouzdan test. Razine komplementa najčešće su značajno snižene kod lupusnog nefritisa te općenito kod aktivne bolesti. Manjak pojedinih sastavnica komplementa može biti povezan i etiološki s nastankom SLE (80–85).

1.1.3. Tijek bolesti i prognoza

Tijek bolesti je obično kronični, obilježen relapsima i remisijama, obično nepredvidiv. Ako se bolest uspije uvesti u remisiju u inicijalnoj akutnoj fazi, čak i u slučaju teških manifestacija, dugoročna prognoza je dobra. Desetogodišnje preživljenje u razvijenim zemljama se kreće oko 95% a dvadesetogodišnje oko 80%. Za usporedbu treba reći da je preživljavanje prije uvođenja glukokortikoida u terapiju bilo ispod 50%. Uvođenje citostatika u terapiju promijenilo je definitivno i tok lopusnog nefritisa kao najznačajnijeg generatora letaliteta kod SLE. Antimalarici klorokin i hidroksiklorokin se smatraju važnom sastavnicom u terapiji koja doprinosi redukciji aktivnosti bolesti, učestalosti egzacerbacija i težini i učestalosti velikih organskih manifestacija te redukciji opće smrtnosti i smrtnosti od kardiovaskularnih uzroka i tromboembolija. U novije vrijeme morbiditetom i mortalitetom dominiraju komplikacije agresivnije terapije, dužeg trajanja bolesti i produženog životnog vijeka oboljelih - oportunističke infekcije, akcelerirana ateroskleroza, sekundarni malignomi, sterilitet, osteoporoza (86–95). Prema istraživanjima muškarci imaju drugačija klinička obilježja bolesti, ali i prognozu (96,97).

1.2. Epidemiološka obilježja SLE

Epidemiološki je SLE obilježen velikim razlikama u morbiditetu, incidenciji i prevalenciji te specifičnom mortalitetu i letalitetu između istraživanih populacija i unutar njih samih, ovisno o etničkim, rasnim i demografskim obilježjima. Najznačajnije studije prevalencije i incidencije SLE u svijetu su metodološki i provedbeno bile vrlo složene i različite - gotovo nereproducibilne izvan država u kojima su provedene. Podaci o prirodnom tijeku bolesti i ishodima su uglavnom rezultat kohortnog praćenja bolesnika. Istraživanje učestalosti SLE u populaciji ranije se uglavnom svodilo na vrlo složeno, vremenski uglavnom diskontinuirano istraživanje i praćenje incidencije i prevalencije bolesti po takozvanom "cross sectional" modelu studija. Tom se metodom u više radova registrirao porast stope pobola od sistemskog lupusa u pojedinim teritorijalnim cjelinama (86,98–114). U pojedinim su studijama korišteni i podaci nacionalnih registara primarne zdravstvene zaštite ili nacionalnih registara oboljelih od reumatskih bolesti ili SLE. Vrlo je malo studija koje su u analizama koristile podatke o bolničkom morbiditetu. Te malobrojne studije su bile znatno kompromitirane nepoznatim podacima o gravitaciji i kretanju bolesnika u sustavu te provedene u kontekstu mješovitih sustava osiguranja i neujednačenog identificiranja individualnog bolesnika (115). Uz to

dokazi o validnosti podataka su bili vrlo upitni, iako se primjerice u studiranju zloćudnih bolesti pokazalo usporedbom podataka bolničkih ispisnih lista i registara zloćudnih bolesti da su ti podaci vrlo korisni, ali zahtijevaju kritičku analizu. Niti jedna studija do sada nije ponudila jednostavan model kontinuiranog praćenja bolesti u populaciji koji bi bio zanimljiv epidemiolozima i javnozdravstvenim djelatnicima. Podaci o morbiditetu i mortalitetu SLE-a nisu dovoljno istraženi i prezentirani s aspekta sintakse, semantike i pragmatike informacija, što je glavni uzrok teškoća kod evaluacije njihovih količinskih i sadržajnih rezultata te procjene njihove vrijednosti za sustav u kojem bi se one trebale koristiti u rješavanju SLE kao javnozdravstvenog problema. U jednoj od rijetkih prospektivnih studija hospitalizacija od SLE temeljenoj na bolničkoj kohorti, aktivni lupus, infekcije i komplikacije lupusa, su navedeni kao glavni rizični činitelji hospitalizacije bolesnika sa SLE (115). U Hrvatskoj do sada nije analiziran pobol niti smrtnost od SLE, osim u nekoliko naših ranijih kongresnih radova (116–118). SLE je značajan uzrok ranog morbiditeta, invaliditeta i preventabilne prerane smrtnosti, zbog čega se u skupini reumatskih bolesti nalazi na listi javnozdravstvenih prioriteta mnogih razvijenih zemalja.

1.2.1. Geoepidemiološka obilježja SLE

Geoepidemiološke metode su prihvaćene u brojnim disciplinama medicinskih znanosti. Geoepidemiologija autoimunih bolesti je posljednjih godina u središtu istraživačkog interesa stručnjaka koji se bave istraživanjima autoimunih bolesti. Molekularna biologija i genetika te eksperimentalne metode istraživanja autoimunih bolesti nisu same po sebi dovoljne da bi objasnile svu fenomenologiju obolijevanja od autoimunih bolesti u pojedinim populacijama. U potrazi za činiteljima rizika: okolinskim, genetičkim te populacijskim, fokus se prebacio na epidemiološke studije koje pokušavaju u raznim populacijama utvrditi eventualne nakupine (klustere) bolesnika, te time pronaći činitelje rizika ili pak testirati teze o pretpostavljenim činiteljima rizika. Navedeni pristup utvrđivanja zemljišnih gradijenata i klastera bolesti u populaciji i u prostoru naziva se i geoepidemiologija. Kako je već spomenuto u brojnim dosadašnjim studijama nađene su velike varijacije u incidenciji i prevalenciji autoimunih bolesti, a osobito SLE. Oba parametra značajno regionalno variraju ovisno o demografskim činiteljima populacije koja nastava pojedine regije ili područja, socioekonomskom okruženju u kome se populacija nalazi, genetskim obilježjima populacije i o okolinskim čimbenicima rizika. Dobro je poznato, ali se premalo upozorava na činjenicu da na rezultat takvih studija

značajno utječe i razina i kvaliteta te organizacija zdravstvene zdravstvene službe na određenom području, dostupnost zdravstvene zaštite te sustavi upravljanja podacima u pojedinim državama, osobito kada govorimo o studijama koje žele potpuni obuhvat populacije na određenom području – određenoj državi. Važno je naglasiti da cijepanje životnog prostora ljudi na države i manje administrativne cjeline značajno remeti postupke prostornih analiza pojavnosti bolesti i čimbenika rizika za iste, što vrijedi i za značajne migracije populacija unutar i među državama.

Geoepidemiologija SLE je vrlo složena s obzirom na to da se radi o tipičnoj sustavnoj višeorganskoj bolesti vrlo varijabilne kliničke slike. Iako postoji vrlo jasna spoznaja o genskoj komponenti sklonosti lupusu, opće je prihvaćeno da su potrebni okolinski činitelji kao pokretači razvoja bolesti. Varijacije u težini i prevalenciji pojedinih kliničkih obilježja razlikuju se među populacijama, a ne samo individualnoindividualno. Razlike postoje i u aktivnosti bolesti i stjecanju oštećenja organskih sustava (114,119–121). Najpouzdanija mjera razlikovanja ishoda u pojedinim populacijama za SLE je nažalost i dalje mortalitet. Zbog toga su i dalje važne analize razlika u mortalitetu u pojedinim zemljopisnim cjelinama i populacijama (98,122).

Utvrdjivanje slučajeva bolesti je jedan od glavnih problema u svim studijama koje se bave prevalencijom i incidencijom SLE. Studije gdje se slučajevi utvrđuju dosta precizno obično se rade na premalim populacijama da bi bile reprezentativne, a velike populacijske studije se baziraju na obično nedovoljno točnim podacima iz baza podataka zdravstvenih sustava. Najbolje studije koriste se podacima iz populacijskih registara bolesnika koje se baziraju na više izvora podataka.

Incidencija i prevalencija SLE značajno varira u različitim etničkim populacijama. Tako je poznato da raseljeni afroamerikanci nose povećanu sklonost za SLE, kao i predilekciju za teže, osobito bubrežne forme bolesti i time doprinose većoj učestalosti i smrtnosti od SLE u populacijama u kojima su dominantna sastavnica. Tako su jasno demonstrirane razlike u populacijama afroamerikanaca i euroljana koji žive u Sjedinjenim državama i u Europi. Pritom je zanimljivo da je prevalencija SLE u zapadnoj Africi vrlo niska. Na Karibima je pak srednje visoka. Takve studije su otvorile vrata razmišljanju o gradijentu prevalencije sjever - jug, pri čemu učestalost SLE raste kada se ide od juga prema sjeveru. Javljaju se spekulacije da bi malarija ili pak uporaba antimalarika u profilaksi i liječenju malarije mogli biti razlozi da je učestalost i težina bolesti u Africi manja. Takve teorije su osporene između ostalog i kvalitetnim studijama iz V. Britanije gdje je utvrđena visoka prevalencija u nedavnih

imigranata iz zapadne Afrike, a pri čemu je većina njih imala SLE prije dolaska u V. Britaniju (123).

Omjer spolova među oboljelima pokazuje također zanimljive zemljopisne varijacije od 5,3:1 u do 23:1 oboljelih žena u odnosu na broj oboljelih muškaraca. Razlike postoje i u vršnoj incidenciji u pojedinim populacijama, pri čemu medijan dobi oboljelih varira i među državama Europe, a naročite razlike postoje u usporedbi s pojedinim subpopulacijama poput australskih aboridina. U svijetu su zabilježene vršne incidencije s rasponom većim od 20 godina među pojedinim populacijama.

Dokaz utjecaja genetskih činitelja na pojavnost SLE je i u razlici stope konkordancije između monozigotnih i dizigotnih blizanaca (24-58% versus 2-5%). Učestalost obiteljskog SLE je oko 8-10 %. Kod izraelskih arapa i u Omanu zabilježena je bitno veća učestalost obiteljskog SLE (24 odnosno 48%). Analizom genoma skeniranjem genoma i analizama polimorfizama pojedinačnih nukleotida nađene su brojne asocijacije sa SLE, no treba naglasiti da i tu postoje značajne razlike između pojedinih populacija, odnosno pojedini polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (SNP - eng. single nucleotide polymorphism) i povezanosti alela HLA se ne odnose jednako na različite populacije pa je tako od 48 poznatih SNP-ova u Europskoj populaciji u oboljelih Kineza nađeno svega njih 13 (114).

1.3. Nadzor bolesti u populaciji i registri

Pojam nadzora bolesti u populaciji se općenito odnosi na kontinuirano rutinsko prikupljanje podataka o zdravlju ili izloženosti populacije rizicima tijekom dugotrajnih razdoblja te vezanu analizu, interpretaciju i diobu dobivenih rezultata. Današnji sustavi nadzora su uglavnom fokusirani na bolesti, odnosno sindrome ili okolinske čimbenike rizika. Najstariji sustavi koji su omogućavali praćenje trendova u zdravlju populacije su zapisi vitalne statistike prisutni u Europi od početka 18. stoljeća, najprije u Engleskoj i Velsu. Podaci iz tih zapisa su korišteni kako bi se utvrdile razlike u smrtnosti od epidemijskih bolesti, smrtnosti vezane uz rizike radnih mjesta te socioekonomske i okolinske rizike. Temeljem tih podataka su vođene kampanje za poboljšanje zdravstvenih uvjeta u Engleskoj ali i za mjerenje uspješnosti pojedinih intervencija poput sustava kanalizacije u Engleskoj. Analizirani su najviše akutni uzroci smrti te njihov odnos u vremenu i prostoru prema pretpostavljenim rizičnim lokacijama ili događajima (124).

Vitalno statistički podaci i dalje su najvažniji pojedinačni izvor podataka za nadzor nad bolestima, no postupno se od 30-ih godina 20. stoljeća prepoznaje vrijednost registara koji se postupno osnivaju za različite bolesti i rizične činitelje kojima je izložena populacija (125).

U klasičnoj studiji o registriranju iz 1949. godine Bellow definira registar kao „sustav bilježenja“ koji se često koristi u općim područjima javnog zdravstva, a služi kao sredstvo za provođenje programa koji se bave dugotrajnom zaštitom, praćenjem ili promatranjem pojedinačnih slučajeva s njihovim razlučivim karakteristikama koje se mijenjaju tijekom razdoblja promatranja (126). Brook definira registar tridesetak godina kasnije kao zapis dokumenata koji sadrži istovjetne informacije o pojedincima prikupljen na jedinstven i sveobuhvatan način kako bi služio unaprijed definiranoj svrsi (126). Thacker 1988. razlikuje nadzor od registra i ističe vrijednost točnosti i validnosti podataka u registru (127).

Weddell klasificira registre u nekoliko vrsta: registri koji se koriste u preventivnoj medicini, registri specifičnih bolesti, terapijski registri, "aftercare" registri, registri osoba pod rizikom, registri prospektivnih studija, registri za pridobivanje specifičnih informacija (128).

Amsel sugerira da mogu biti kategorizirani kao klinički ili istraživački, s tim da je među njima glavna razlika da istraživački registri ne uključuju kliničke intervencije pa su zato «izvješća o slučajevima koja odražavaju prirodni tijek stanja. Weddellova i Amselova klasifikacija su manjkave jer nisu razlikovali registre s obzirom na izvore prikupljenih podataka. Pedersen je klasificirao registre prema njihovim izvorima podataka. On je predložio tri vrste (tipa) registara malignih bolesti: registri lokalnih bolnica, centralni registri i populacijski registri. Registri lokalnih bolnica služe samo jednoj bolnici, a sadrže podatke o svim hospitaliziranim pacijentima oboljelim od određene bolesti. Njihova je svrha da osiguraju kompletne i točne podatke o dijagnozama i terapiji, a primarno se koriste za utvrđivanje detaljnog statističkog profila oboljelih od određene bolesti. Centralni registri su analogni registrima lokalnih bolnica, ali objedinjavaju prikupljanje podataka grupa bolnica određenih regija. Njihov glavni zadatak je da opskrbljuju uključene bolnice sa zbirnim podacima o dijagnozama i tretmanu pacijenata. Kombinacijom registara više lokalnih bolnica osigurava se dovoljan broj podataka za njihovo razvrstavanje u podskupine za potrebe specifičnih analiza. Centralni registri su pogodni za analize komparacije i rezultate primjene različitih terapijskih postupaka. U populacijskim registrima pokušava se prikupiti detaljne informacije o svim novim slučajevima bolesti u populaciji poznate veličine i strukture.

Njihova osnovna intencija je nastojanje da se prebroje svi dijagnosticirani slučajevi specifičnih bolesti kod pacijenata, bili oni hospitalizirani ili ne, a koriste se za utvrđivanje

rizika oboljenja u populaciji. U navedenom se radu na primjerima ilustrira uloga registra u odnosu na mortalitetnu statistiku. (129) .

1.3.1. Registri SLE

Lu temeljem prethodnih definicija definira registar lupusa kao organizirani sustav za prikupljanje, spremanje, izvlačenje i razdiobu informacija o grupi predefiniranih bolesnika s lupusom. U svom članku iz 2010. objašnjava i razliku između baze podataka, kohorte i registra oboljelih od lupusa pri čemu je registar najsveobuhvatniji. On dijeli registre lupusa na administrativne, presječne i longitudinalne. Lu navodi argumente za osnivanje lupusnog registra: oni osiguravaju detaljne informacije o velikom broju bolesnika, osiguravaju podatke za neeksperimentalne studije koje daju realne rezultate, omogućavaju dugotrajne longitudinalne studije učinkovitosti i sigurnosti, omogućavaju generalizaciju rezultata studija baziranih na registrima u stvarnom kliničkom okruženju. Navodi da je većina opservacijskih studija SLE bazirana na registrima koji ujedno daju odgovore na pitanja koja bi bilo neetično proučavati u randomiziranim kontroliranim studijama. Studije činitelja rizika, kliničko laboratorijskih korelacija i prognoza ishoda bolesti koji odražavaju praktično kliničko ponašanje i odluke liječnika bolje proučene temeljem podataka registara nego randomiziranih kontroliranih studija. Pojedini su registri posvećeni u novije vrijeme specifičnim ciljevima kao što je razlikovanje učinaka etničke pripadnosti socioekonomskih činitelja i genske predispozicije na ekspresiju i ishode bolesti. I dalje se pak razvijaju populacijski administrativni registri lupusa bazirani na administrativnim podacima koji mogu uključivati dobro definirane bolesnike sa SLE iz reprezentativnih zemljopisnih područja uz standardiziranu validaciju podataka, što je vrlo skupo i složeno (130). Zbog toga se i dalje intenzivno koriste nespecifični registri bolesnika liječenih u primarnoj ili sekundarnoj zaštiti kao i nacionalni podaci prikupljeni radi fakturiranja usluga te postojeći suradni reumatološki registri (131–138).

U **Tablici 2** je prikazan pregled najpoznatijih lupusnih registara, kohorti i baza podataka uz primarnu namjenu, lokaciju i voditelje projekata (130).

Tablica 2 Primjeri lupusnih registara u svijetu

Naziv registra	Lokacija	Voditelj	Glavna svrha
Lumina cohort	Alabama, SAD	Alarcon GS	rasne razlike, ishodi
Hopkins Lupus Cohort	Maryland, SAD	Petri M	Ishodi
NIAMS Lupus registry	Oklahoma, SAD	Harley JB	Genetika
CSMC Lupus cohort	California, SAD	Wallace DJ, Weisman MH	ishodi, epidemiologija
UCSF Cohort	California, SAD	Criswell LA	genetika, ishodi
Pittsburgh Lupus Databank	Pennsylvania, SAD	Manzi S	ishodi, genetika
University of North Carolina Lupus Nephritis Registry	N.Carolina, SAD	Dooley MA	ishodi epidemiologija
SLEIGH	S.Carolina, SAD	Glikeson GS	rasne razlike, genetika, ishodi
Toronto Lupus Database	Ontario, Kanada	Urowitz MB	ishodi
Mexico City Cohort	Mexico City, Meksiko	Alarcon-Segovia D	ishodi
University College London Hospitals Lupus Cohort	London, UK	Isenberg DA	ishodi
Birmingham Lupus Cohort	Birmingham, UK	Gordon C	ishodi, epidemiologija
Renji Hospital Lupus Database	Shanghai, Kina	Chen SL	ishodi, genetika
Lupus Database of University of Santo Tomas	Manila, Filipini	Navarra SV	ishodi
Tock Seng Hospital SLE Study Group	Singapur	Ching HK	ishodi
SLICC	diljem svijeta	Internacionalna grupa 25 centara	ishodi
Euro-Lupus Cohort	Europa	Grupa od 7 centara	ishodi, epidemiologija
GLADEL Cohort	Latinska Amerika	34 centra iz 9 latinoameričkih država	ishodi, epidemiologija

1.3.2. Registriranje SLE u Hrvatskoj

Registar SLE u Hrvatskoj još uvijek ne postoji, ali postoji nacionalni registar bolničkog pobola pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) na kojem je temeljen i ovaj rad. Primjer korištenja administrativnih podataka o oboljelima od reumatskih sistemskih bolesti je objavljen u Liječničkom vjesniku još 1997. godine (139). Studija se bavila primarno organizacijskim javnozdravstvenim analizama podataka, dok se u pojedinim kongresnim radovima podatke iz baze iskoristilo za analizu epidemioloških aspekata SLE (116). Na Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti posljednjih desetak godina radimo na bolničkom registru oboljelih od SLE i trenutno se privodi kraju treća revizija svih dostupnih kliničkih zapisa o oboljelima od SLE i srodnih sistemskih bolesti veziva liječenih u našoj ustanovi u više od 30 godina postojanja. U suradnji sa HZJZ u toku je i prospektivna analiza smrtnosti od SLE bazirana na podacima nacionalnog registra umrlih iz koje smo već objavili nekoliko kongresnih sažetaka (117,118,140), a očekuje se i prva integralna publikacija.

2. CILJEVI, HIPOTEZA I SVRHA ISTRAŽIVANJA

2.1. Ciljevi

Ciljevi ove disertacije bili su:

1. Predložiti model kontinuiranog praćenja sistemskog eritemskog lupusa (SLE) u Republici Hrvatskoj;
2. Izdvojiti regije u Republici Hrvatskoj s povišenim "populacijskim rizikom" za SLE;
3. Zemljopisnim mapiranjem usporediti stope hospitalizacija sa stopama specifičnog mortaliteta za SLE.

2.2. Hipoteza

Analizom i mapiranjem standardizirane stope hospitalizacija i periodičnim praćenjem prosječne standardizirane stope specifičnog mortaliteta moguće je dugoročno i kontinuirano, učinkovito, jednostavno i racionalno pratiti i nadzirati SLE u Hrvatskoj, čak i bez poznavanja egzaktno incidencije i prevalencije bolesti u populaciji.

Standardizirana stopa hospitalizacije je odraz obilježja i učestalosti bolesti u populaciji određenog područja, ali i organizacijskih obilježja primarne, sekundarne i tercijarne zdravstvene zaštite te sustava prikupljanja i obrade podataka. Kao takva je, smatram, gotovo optimalna eksploratorna analiza za usmjeravanje daljnjih epidemioloških, javnozdravstvenih i kliničkih istraživanja.

2.3. Svrha rada i očekivani znanstveni doprinos

Originalnost rada će se očitovati u uporabi mapiranja specifične stope hospitalizacija i smrtnosti te prostorne i vremenske analize istih sa svrhom kontinuiranog praćenja SLE u populaciji. Predloženi model praćenja SLE će biti primjenjiv i na druge slične nezarazne autoimune bolesti. Ovim radom će se po prvi puta procijeniti smrtnost i stopa hospitalizacija te teritorijalna distribucija SLE u Hrvatskoj.

Predloženi model eksploratorne analize složenih podataka dobivenih registriranjem u bazi podataka o hospitalizacijama pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo iz ove studije je primjenjiv za postojeće i planirane registre kroničnih nezaraznih bolesti.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Mjesto provođenja istraživanja

Istraživanje je provedeno u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinike za unutrašnje bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Službi za socijalnu medicinu te Odjelu za sekundarnu i tercijarnu zdravstvenu zaštitu Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo i Šumarskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od 2001. do 2010. godine.

3.2. Demografski podaci

U statističkim analizama su upotrijebljeni javno dostupni podaci iz publikacije Popis stanovništva 2001. godine izdanog od Državnog zavoda za statistiku i objavljeni na mrežnoj stranici Zavoda (141). Za usporedbu rezultata i potrebe diskusije su podaci o mortalitetu standardizirani na populaciju „European standard million“ - zvana i skandinavska standardna populacija (142). Primjena WHO-standardne populacije (143) na naše podatke ne daje bitno različite stope zbog malih brojeva bolesnika, ali smo smatrali da nam je standardna europska populacija nešto bliža strukturom. **Tablica 3** prikazuje strukturu nekoliko najkorištenijih standardnih populacija.

3.3. Podaci o hospitaliziranim bolesnicima

Podaci o hospitalizacijama bolesnika s ispisnom dijagnozom SLE (MKB X - M32 i M32.0-M32.9) su izdvojeni računalnim probirom podataka o svim hospitalizacijama s navedenom ispisnom dijagnozom za razdoblje od 2002. do 2007. godine iz elektroničke baze svih registriranih hospitalizacija, koja se vodi pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Izdvojene su ukupno 2372 hospitalizacije 1067 osoba, 917 žena i 150 muškaraca, za koje se moglo pouzdano utvrditi identitet i mjesto boravka te hrvatsko državljanstvo, a za koje su osigurani svi bitni podaci za daljnju analizu.

3.4. Podaci o umrlim bolesnicima

Podaci o umrlim bolesnicima od SLE su izdvojeni iz baze podataka o umrlima pri Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Podaci su od 2002. do 2007. prikupljani prospektivno za potrebe studije. Izdvajani su i posebno arhivirani podaci iz potvrda o smrti kod kojih je SLE naveden kao jedan od uzroka smrti. Pritom su izdvojeni svi bolesnici kod kojih se u potvrdi o smrti spominje SLE kao osnovni uzrok smrti ili kao bolest koja je mogla pridonijeti smrti.

Isključeni su bolesnici s kožnim lupusom. Tako je registrirano ukupno 78 osoba umrlih od SLE od 2002. do 2007. , 65 žena i 13 muškaraca.

Podaci o umrlima su vrednovani usporedbom s dostupnim kohortnim podacima KBC Zagreb i bazom podataka o hospitalizacijama temeljenoj na bolničko statističkim obrascima prikupljenim za isto razdoblje.

Tablica 3 Najčešće korištene standardne populacije – prikazani postotni udjeli dobnih grupa u populacijama

Dob	Segi ("svjetski") standard	Skandinavski ("Europski") standard	SZO svjetski standard*
0-4	12.00	8.00	8.86
5-9	10.00	7.00	8.69
10-14	9.00	7.00	8.60
15-19	9.00	7.00	8.47
20-24	8.00	7.00	8.22
25-29	8.00	7.00	7.93
30-34	6.00	7.00	7.61
35-39	6.00	7.00	7.15
40-44	6.00	7.00	6.59
45-49	6.00	7.00	6.04
50-54	5.00	7.00	5.37
55-59	4.00	6.00	4.55
60-64	4.00	5.00	3.72
65-69	3.00	4.00	2.96
70-74	2.00	3.00	2.21
75-79	1.00	2.00	1.52
80-84	0.50	1.00	0.91
85+	0.50	1.00	0.63
Total	100.00	100.00	100.00
* Za potrebe usporedbe su agregirane starije dobne skupine u skupinu 85+			

3.5. METODE

3.5.1. Obrada podataka (primarnih zapisa o hospitaliziranima)

Računalno su probrani podaci o hospitalizacijama dobiveni filtriranjem prema ispisnoj dijagnozi SLE MKB M32 iz baze podataka hospitalizacija pri HZJZ za razdoblje od 1.1.2002. do 31.12.2007. Dobiveni zapis sadrži Ime i prezime bolesnika, JMBG, datum rođenja, šifru spola, adresu boravišta u vrijeme hospitalizacije, šifre grada/općine i mjesta, šifru ustanove i odjela tj zavoda na kojem je bolesnik liječen, redni broj zapisa, datum prijema i otpusta iz bolnice, broj dana hospitalizacije, šifru ishoda. Po dobivanju sirovih tablica iz baze podataka najprije su šifre općina, gradova i mjesta te županija i ustanova i odjela - djelatnosti uz pomoć pojedinih Šifrnika HZJZ rekodirani u nazive uz pomoć Excellove LOOKUP funkcije. Isključeni su nadalje filtriranjem i ručnim probirom nejasnih zapisa svi podaci koji se odnose na strane državljane liječene u Hrvatskoj i nepotpuni zapisi o hospitalizacijama koji ne sadrže dovoljno elemenata za identifikaciju pojedinog bolesnika. Bolesnici su identificirani uz pomoć JMBG gdje god je isti bio zapisan. JMBG je nadalje provjeravan uz pomoć jednostavne komparacije s datumom rođenja i spolom. U nedostatku JMBG kao najpouzdanijeg identifikatora, osobe smo identificirali tj sjedinjavali prema barem tri parametra u bazi koji su morali biti isti uz isto ime i prezime te datum rođenja osobe. Na opisani su način u opisanom razdoblju izdvojene 2372 hospitalizacije za 1067 bolesnika, 917 žena i 150 muškaraca. Prema godinama je registrirano 2002. 456, 2003. 373, 2004. 407, 2005. 397, 2006. 396 i 2007. 343 bolničkih liječenja. 148 zapisa (6,24 %) nije dalje analizirano radi nepotpunosti identifikacijskih podataka ili zbog činjenice da se radilo o stranim državljanima. Svaka je preostala hospitalizacija zabilježena kao «slučaj», a uz njega je vezan podatak o boravištu bolesnika, dobi, spolu i ustanovi u kojoj se hospitalizacija zbila te o vremenu i trajanju hospitalizacije u danima.

3.5.2. Obrada podataka (primarnih zapisa o umrlima)

Podaci o umrlima su prikupljeni iz baze podataka o smrtima u RH koja se vodi pri HZJZ za razdoblje od 1. 1. 2002. do 31. 12. 2007. izravno, prospektivnom analizom potvrda o smrti u sklopu šireg projekta „Epidemiološka obilježja SLE u Hrvatskoj“ pri hrvatskom Ministarstvu znanosti, obrazovanja i športa. Za potrebe ove studije umrli hrvatski građani u Republici Hrvatskoj kojima je kao osnovni uzrok smrti naveden SLE (MKB M32) registrirani su kao slučaj za daljnju analizu. Nakon prikupljanja zapisa, podaci su kodirani prema standardnim šifrarnicima HZJZ-a i kategorizirani prema obilježjima dobi, spolu, boravištu u času smrti ili

hospitalizacije, prema ustanovama u kojima su eventualno liječeni u času smrti te prema mjestu gdje je smrt nastupila. Zapisi su prilagođeni i tabelizirani na način da se mogu usporediti s podacima o hospitalizacijama. Umrli su posebno kategorizirani i prema mjestu rođenja, a hospitalizirani prema dostupnim obilježjima hospitalizacije.

Za sve pojedinačne analizirane varijable je inicijalno učinjena deskriptivna statistička analiza sa opisom distribucije kontinuiranih varijabli uz kategorizaciju prema spolu, dobnim skupinama, mjestu, županiji i regijama boravišta.

3.5.3. Opće metodološke napomene

Sve stope hospitalizacija i smrtnosti za SLE su izračunate na državnoj razini, na regionalnoj razini prema prihvaćenoj Eurostatovoj (Statistički ured Europske unije) podjeli hrvatskog teritorija na tri statističke regije druge razine (NUTS2) - (sjeverozapadna Hrvatska (HR 01) , Panonska regija (HR02) i Jadranska hrvatska (HR 03) te na razini malih statističkih regija treće razine prema Eurostatu – županija kojih u Hrvatskoj ima 20 uz poseban status Grada Zagreba koji se izdvaja (144,145).

Od stopa su izračunate direktno standardizirana stopa specifičnog mortaliteta (DSMR) i specifična stopa hospitalizacija koje su uprosječene za opservirano razdoblje. Uprosječene stope hospitalizacija su već korištene u analizi smrtnosti od SLE u jednoj od klasičnih Hochbergovih studija mortaliteta od SLE u Engleskoj i Velsu (146).

Učinjena je Poissonova regresijska analiza smrtnosti na razini tri statističke regije, a potom i analiza preživljenja (engl. survival analysis) radi utvrđivanja regionalnih razlika u smrtnosti odnosno pobolu za koje smo u recentnoj publikaciji koja je još u postupku objavljivanja pokazali da mogu značajno doprinijeti istraživanju regionalnih razlika u obilježjima SLE.

Korištenjem diskretnog Poissonovog modela uz pretpostavku fiksne populacije svedene na podatke iz 2001. godine učini se, uz pomoć programa SatScan Martina Kuldorfa (147), prostorno i prostorno-vremensko skeniranje (148,149) radi pronalaženja prostornih i prostorno vremenskih klastera s povećanim relativnim rizikom umiranja od SLE i bolničkog pobola od SLE. Analiza je izvršena na ranije navedenim podacima o mortalitetu i bolničkom pobolu od SLE na razini gradova odnosno općina, pri čemu su za prostornu analizu korištene geolokacijske oznake središta gradova središta općina. Navedeni zemljopisni podaci su dobiveni uz pomoć gotove skripte za geo-označavanje zemljopisnih lokacija prema nazivu mjesta koja koristi prema želji korisnika Google-ov ili Yahoo-ov programski modul za "geo-označavanje" prema nazivu mjesta (GPS Visualizer's Address Locator) (150). Za potrebe

analize u programu SatScan je nužno izraditi nekoliko vrsta tekstualnih zapisa razgraničenih razmakom ili zarezmom. Geolokacijski zapis sadrži podatke o zemljopisnom položaju svake lokacije, ili u našem primjeru podatak o zemljopisnoj lokaciji centra općine, potom je potreban podatak o populaciji, pri čemu se mora zapisati populacija za svaku točku koja je unesena u geolokacijski zapis. Na kraju, tu je i zapis događaja, odnosno kazusa koji se opisuju vremenski i prostorno. Kod same analize programski kod pri prostornoj analizi integrira sam sve događaje, tj. kazuse koji se nalaze na istom lokalitetu. Programu se zadaje maksimalni broj iteracija, analizirano razdoblje, maksimalna veličina klastera prema obuhvatu populacije. U našem je radu postavljen 50% obuhvat populacije kao limit za najveći mogući klaster. Rezultat je iskazan kao tekstualni zapis koji opisuje pronađene klastere. Uz pomoć nelicencirane skripte pisane u programskom jeziku Python iz tog se zapisa ekstrahiraju podaci o klasterima i pretvaraju u KML jezični zapis (engl. Keyhole Markup Language) (151) koji omogućava mapiranje klastera uz pomoć programa Google Earth i ArcGis Explorer. Drugi zapis koji se dobije jest distribucija relativnog rizika kalkuliranog za svaku zadanu geolokaciju. Kako program nema zadanu rutinu za grafički prikaz tih podataka, iste smo pretvorili u tablični zapis DBF (dBASE format) formata uz adekvatne kodove općina. Ista se potom uveze u dio programa Epi Info – Epi Map. Taj je program dostupan besplatno na korištenje, a prihvaćen je široko od strane eksperata u preko 180 država. Podržan je i od SZO, a nalazi se u javnoj domeni. Trgovačko je ime Epi Info registrirano pri CDC (*eng. Centers for Disease Control and Prevention*). U Epi Map verziji 3.5.3. su iscrtane mape relativnog rizika smrti i relativnog rizika hospitalizacije zbog SLE. Pritom je korišten uvezen elektronički zapis kontura općina (croatia_municipality.shp) razvijen za PX-MAP program koji se u Državnom zavodu za statistiku upotrebljava za mapiranje podataka, a autorska su prava pridržana za tijela državne uprave republike Hrvatske.

Usporedbom podataka o umrlima iz baze podataka umrlih s podacima o umrlima temeljenim na bazi podataka o hospitalizacijama, učinjena je „*capture recapture*“ analiza omjera proporcija kojom se pokušala točnije procijeniti stvarna stopa mortaliteta.

3.5.4. Statističke metode

Prikupljeni podaci o umrlima i o hospitaliziranim prikazani su tabelarno uz pregledne grafičke prikaze. Kategoričke distribucije kontinuiranih varijabli su prikazane grafički u stupičastim dijagramima uz mjere distribucije i normalnosti distribucije. U „box-whisker“ dijagramima su prikazane standardne mjere centralne tendencije mjerenih kontinuiranih

varijabli. U tom dijelu deskriptivne statistike korišten je odgovarajući modul programa „Statistica for Windows“ tvrtke Stat Soft.

Direktno standardizirane stope mortaliteta (DSHR) SLE su izračunate standardnom metodom uz korištenje europske (skandinavske) standardne populacije (152) na razini Hrvatske i po regijama te županijama. Pritom su za računanje korištene rutine programa Excell, kako bi se podaci o oboljelima ekstrahirali, konsolidirali i kategorizirali, tj. adekvatno grupirali. Zbog malih brojeva, osobito umrlih, smo zbog statistički korektnije interpretacije pri direktnoj standardizaciji, ali i pri Poissonovoj regresijskoj analizi uzorkovane podatke podijelili u tri dobne kategorije – mlađe od 34 godine, stare od 35 do 64 godine i starije od 65 godina. Tako je naravno kategorizirana i standardna populacija. Stope su uprosječene za opservirano razdoblje kako bi se dobile godišnje stope.

Formula kojom je izračunata DSR:

$$DSR_a = \sum r_{ia} \left(\frac{n_{is}}{\sum_i n_{is}} \right)$$

Poissonova regresijska analiza je upotrijebljena kako bi se testiralo razlike u smrtnosti i pobolu između regija, uzevši u obzir dobnu distribuciju po 5 godišnjim kategorijama i spolu. Za izračun je upotrijebljena skripta u programu SPSS 11.0 verziji za sustav Windows (153) koja se oslanja na klasične metodološke radove o metodama regresije (154).

Analiza preživljenja (eng. *Survival analysis*) je upotrijebljena kako bi se analizirale razlike u obilježjima smrtnosti i pobola od SLE prema dobi i spolu te regijama. Za analizu je upotrijebljen standardni modul paketa Statistica for Windows.

Statistička analiza prostornim i prostorno-vremenskim skeniranjem učinjena je specijaliziranim programom SatScan autora Martina Kuldorfa korištenjem diskretnog Poissonovog modela koji unutar zadane mape ili koordinatnog sustava u kojem podrazumijeva Poissonovu distribuciju iscertava kružnice različitih promjera do maksimalno zadanog obuhvata populacije (do 50%), pri čemu algoritam traga za područjima – klasterima s velikim ili malim relativnim rizikom za ispitivani događaj u odnosu na prostor izvan kružnice. Više o samoj metodi je moguće naći u jednoj od temeljnih metodoloških referenci (149).

Za capture recapture analizu upotrijebljena je modificirana Chandrasekaran-Deming formula (155,156)

Analize i mapiranje podataka su učinjeni korištenjem programa "Excell 2003"- Microsoft® i "Statistica 6.0" Statsoft®, SaTScan™ 7.0.3., Epi Map modulom programa Epi Info te za pojedine kalkulacije SPSS.

4. REZULTATI

4.1. Analiza bolničkog pobola

Od 2002. do 2007. je ukupno u HZJZ zabilježeno 2372 hospitalizacija. Broj hospitalizacija i broj hospitaliziranih osoba po godinama je prikazan u **Tablici 4.**

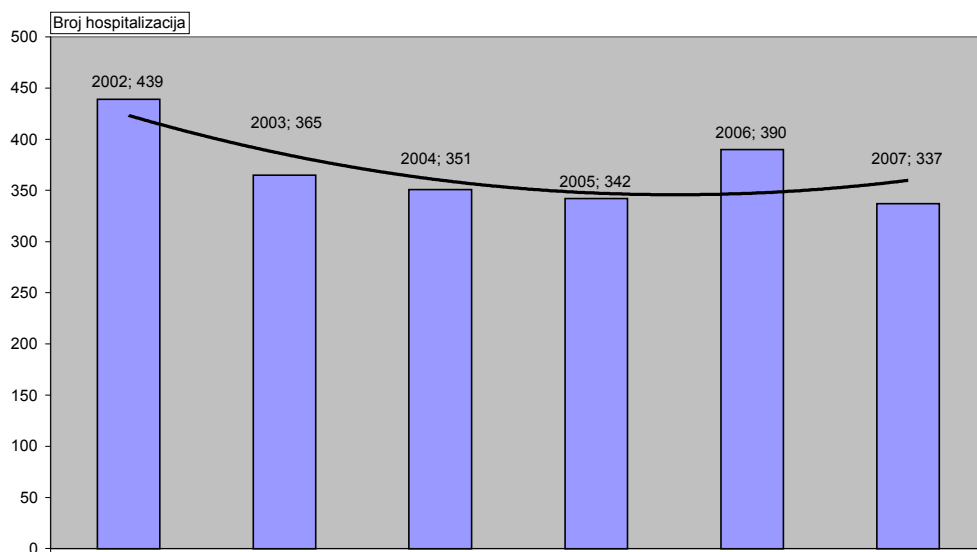
Tablica 4 Broj hospitalizacija zbog SLE od 2002. do 2007.

Godina	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Hospitalizirani	275	255	243	224	266	222
Hospitalizacije	456	373	407	397	396	343

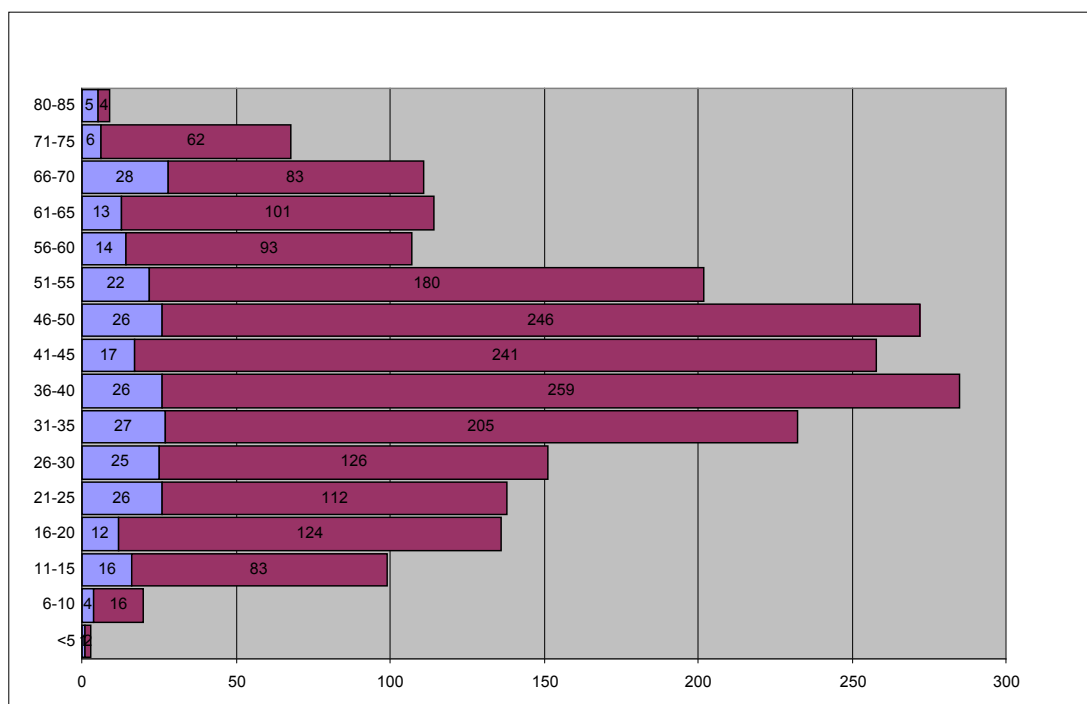
Ukupno 148 (6,24%) zapisa nije dalje analizirano radi nepotpunosti podataka o datumu rođenja ili boravištu ili zbog činjenice da se radilo o stranim državljanima od kojih su zabilježeni samo bolesnici državljani i osiguranici BiH. U nastavku su sve analize obavljene na 2224 hospitalizacije 1067 osoba s kompletnim zapisom. Od njih je bilo 1951 hospitalizacija od 917 žena, a 273 hospitalizacije od 150 muškaraca. Odnosno 1 hospitalizacija muškarca na 7,15 hospitalizacija žena sa SLE.

Ako se gledaju samo incidentne hospitalizacije za isto razdoblje, omjer je 6,1 hospitalizirana žena na 1 hospitaliziranog muškarca.

U razdoblju od 2002. do 2007. nije zamijećen značajni trend porasta niti pada hospitalizacija, što lijepo pokazuje **Slika 1.** Na **Slici 2** je histogramom dobna i spolna distribucija hospitaliziranih od SLE u Hrvatskoj od 2002. do 2007., pri čemu je jasno razvidna očekivana predominacija žena među hospitaliziranim bolesnicima te vrlo pravilna distribucija oboljelih prema dobi.



Slika 1 Stupičasti dijagram broja hospitalizacija od SLE od 2002. do 2007. godine s prikazom linije trenda

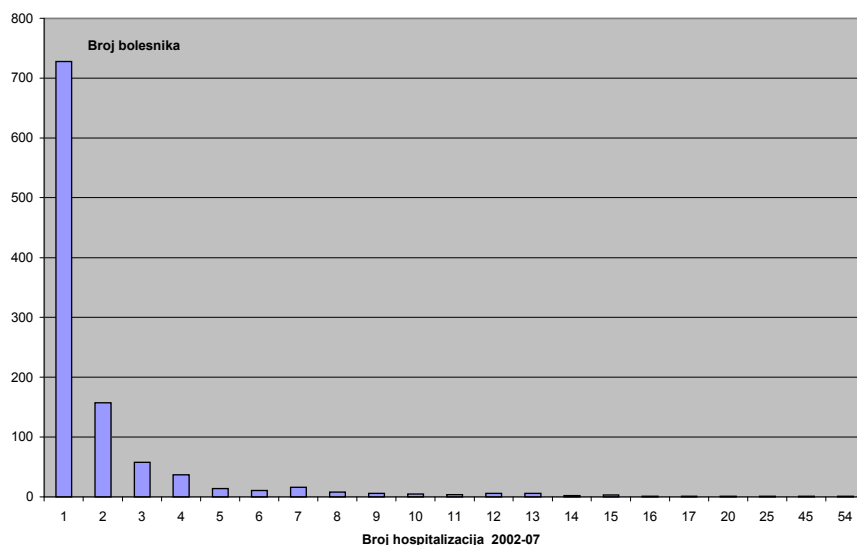


Slika 2 Histogram dobne i spolne distribucije hospitaliziranih bolesnika u RH u vrijeme hospitalizacije, plava boja prikazuje broj hospitalizacija muškaraca, a crvena broj hospitalizacija žena određene dobne skupine.

Broj hospitalizacija po bolesniku jako varira od 1 do 54 puta u razdoblju od analiziranih 6 godina. Podaci o tome su prikazani na **Tablica 5** i **Slici broj 3**.

Tablica 5 Broj bolesnika prema broju hospitalizacija u 6 godišnjem razdoblju

Broj hospitalizacija	Broj bolesnika
1	728
2	157
3	58
4	37
5	14
6	11
7	16
8	8
9	6
>10	32

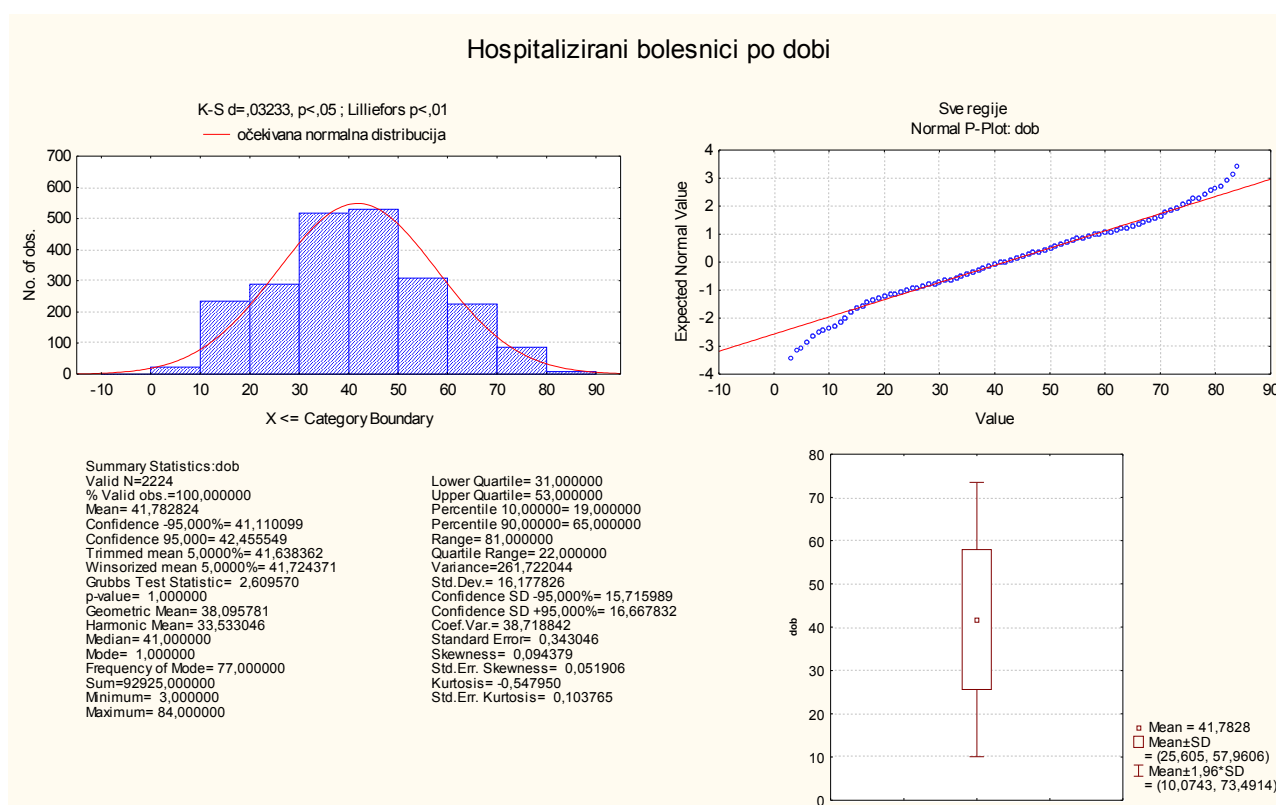


Slika 3 Broj hospitalizacija po bolesniku u razdoblju od 2002. do 2007.

Navedene razlike u broju hospitalizacija po subjektu bi mogle naravno utjecati na percepciju prostorne distribucije oboljelih kada se analizira cijelo razdoblje od 6 godina. Zbog toga se korištenjem zaokretnih tablica u Excelu moralo izdvojiti broj hospitaliziranih osoba tijekom 6 godina te sortirati prema mjestu stanovanja. Tako se dobilo 1067 osoba koje su u tom razdoblju zaprimljene na bolničko liječenje. Pri korištenju prostorno vremenskih analiza koristio sam podatke o svakoj pojedinačnoj hospitalizaciji, što se činilo osobito korisnim u

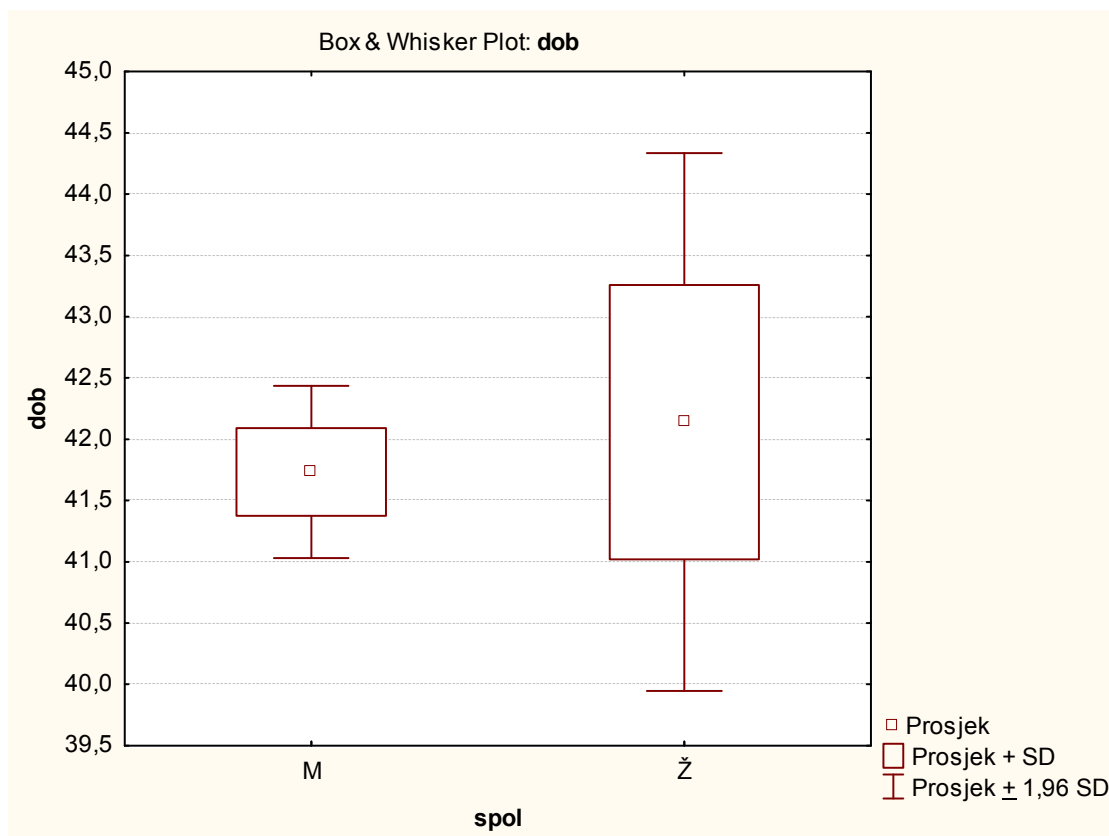
pokušaju da se dovede u korelaciju područja s povećanom učestalošću hospitalizacija u određenom trenutku i smrtnosti u tom istom razdoblju. Iz priloženih podataka razvidno je da je ipak približno dvije trećine bolesnika hospitalizirano samo jednom u 6 godina.

Srednja dob hospitaliziranih u vrijeme hospitalizacije je bila 41,8 godina, uz medijan dobi 41 godina, raspon od 81 godine i kvartilima od 31 i 53 godine života. Detalje deskriptivne analize i distribucijskih obilježja te testiranja normalnosti distribucije opisuje ispis analize na **Slici 4**. Primjetna je začudno normalna distribucija hospitaliziranih prema dobi.



Slika 4 Rezultati deskriptivne analize dobi kao obilježja hospitaliziranih od SLE 2002.-2007. godine

Značajnih razlika u dobnoj distribuciji žena i muškaraca nema (t-test – $p = 0,70$) posebice što se tiče mjera središnje tendencije, no evidentna je razlika u veličini uzoraka kao i u pravilnosti distribucije što prikazuje **Slika 5**.



Slika 5 Prikaz dobne distribucije žena (Ž) i muškaraca (M) hospitaliziranih zbog SLE kategoriziran po spolu

Analizom podataka smo dobili uvid i u strukturu utilizacije bolničkog sustava od strane oboljelih od SLE koju smo zbog interpretacije rezultata odlučili kratko prikazati. **Tablica 6** prikazuje deset najviše rangiranih bolnica po broju ispisanih bolesnika sa SLE u Hrvatskoj. Hospitalizacije su dalje razbijene u tri stupca koji prikazuju statističke regije iz kojih su bolesnici došli na hospitalizaciju. Iz tablice je razvidno da se oboljeli od SLE dominantno liječe u kliničkim ustanovama ili regionalnim bolnicama s adekvatnom reumatološkom službom. Također je evidentno da se KBC Zagreb izdvaja kao središnja državna ustanova s tim da je u ovom prikazu razveden statistički na radilište Šalata i Rebro, poštujući Šifarnik hrvatskih zdravstvenih ustanova Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (KBC Rijeka i Kantrida su također razdvojene u važećem šifarniku, pri čemu Kantrida organizacijski čini pedijatrijsku kliniku). Središnja pozicija KBC Zagreb je jasna ne samo s obzirom na broj liječenih bolesnika (44,7% svih hospitalizacija od SLE u analiziranom razdoblju od 6 godina), već i s obzirom na udio bolesnika iz drugih regija koje ne gravitiraju izravno zemljopisno. Sličan karakter se prepoznaje u regionalnoj distribuciji hospitaliziranih u KB Dubrava i KB Merkur, iako uz bitno manji ukupni volumen hospitalizacija. KBC Split, Osijek i Rijeka su

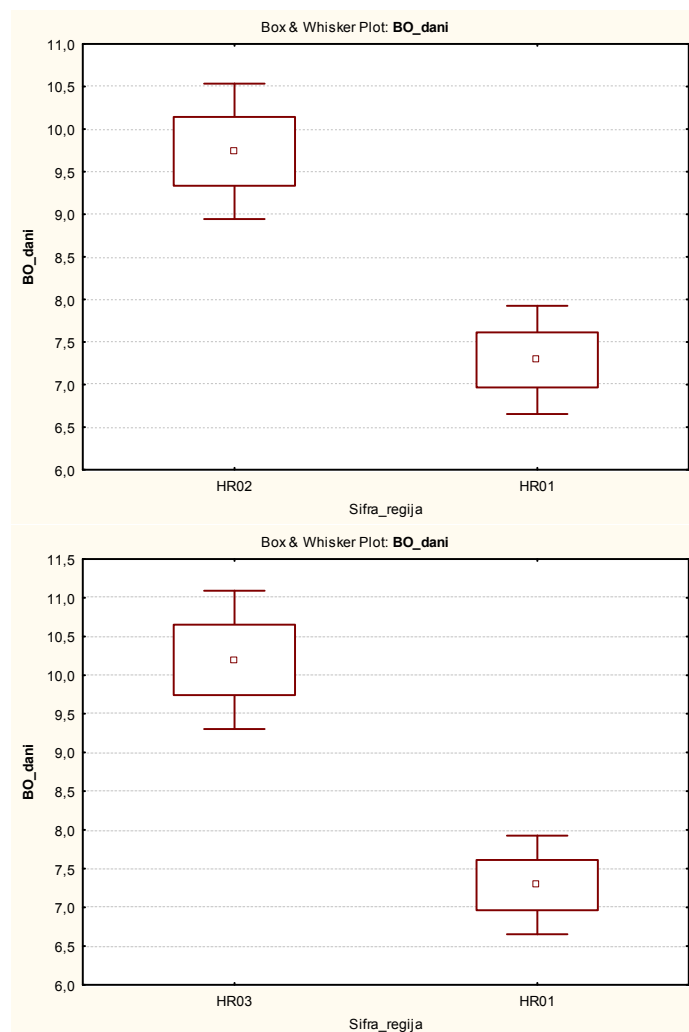
prema našim podacima središnji regionalni centri. U prvih deset su i dvije opće bolnice koje imaju karakter respektabilnih županijskih centara.

Tablica 6 Broj hospitalizacija oboljelih od SLE po regijama prebivališta od 2002. do 2007.

Udio je izražen u postotku ukupnog broja analiziranih hospitalizacija (ukupni broj 2224)

	HR01	HR02	HR03	Uk	%
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB (REBRO)	597	202	139	938	42,18
KLINIČKA BOLNICA OSIJEK	3	264	0	267	12,01
KLINIČKA BOLNICA "DUBRAVA"	125	45	50	220	9,89
KLINIČKA BOLNICA SPLIT	1	0	188	189	8,50
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA (CENTAR)	0	0	139	139	6,25
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB (ŠALATA)	25	0	26	51	2,29
OPĆA BOLNICA ZADAR	0	0	52	52	2,34
KLINIČKA BOLNICA "MERKUR"	27	20	5	52	2,34
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA (KANTRIDA)	0	0	48	48	2,16
OPĆA BOLNICA "DR. JOSIP BENČEVIĆ"	0	35	0	35	1,57
Ukupno prvih 10 bolnica po rangu	778	566	647	1991	89,52

Trajanje hospitalizacije je parametar koji se također razlikuje regionalno i među ustanovama. Razlike u trajanju hospitalizacija su regionalno značajne kada se uspoređuje regija HR01 s regijama HR02 i HR03 ($p < 0,001$) (**Slika 6**), čemu vjerojatno doprinose u prvom redu razlike između ustanova koje najviše hospitaliziraju oboljele iz navedenih regija.



Slika 6 Regionalne razlike u trajanju hospitalizacija

Tablica 7 prikazuje razliku u trajanju hospitalizacija oboljelih od SLE prema ustanovama u kojima su bolesnici liječeni izraženu prosječnim trajanjem hospitalizacija u 6 godišnjem razdoblju. Podebljani su nazivi i pripadajuće vrijednosti u tablici za 10 bolnica koje zbrinjavaju 90% oboljelih od SLE u Hrvatskoj kako bi se lakše uočile bitne razlike između regionalnih i državnih centara.

Tablica 7 Prosječni broj dana trajanja hospitalizacije prema ustanovama i regijama

Prosjek BO dana	Šifra regija			
Ustanova	HR01	HR02	HR03	Svi
OPĆA ŽUPANIJSKA BOLNICA NAŠICE		1,33		1,33
OPĆA BOLNICA VINKOVCI		2,00		2,00
KLINIKA ZA DJEČJE BOLESTI	4,50	3,60	3,93	4,00
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB (REBRO)	6,09	5,07	5,73	5,82
OPĆA BOLNICA "DR IVO PEDIŠIĆ"		7,00		7,00
DOM ZDRAVLJA LABIN			7,00	7,00
KLINIČKA BOLNICA "MERKUR"	6,70	7,95	6,60	7,17
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA (SUŠAK)			7,18	7,18
KLINIKA ZA ORTOPEDIJU LOVRAN	7,50			7,50
OPĆA ŽUPANIJSKA BOLNICA PAKRAC		8,00		8,00
OPĆA BOLNICA "DR. TOMISLAV BARDEK"	8,33			8,33
OPĆA BOLNICA VUKOVAR		8,33		8,33
OPĆA BOLNICA ZADAR			8,75	8,75
KLINIČKA BOLNICA "DUBRAVA"	9,35	6,29	9,58	8,78
ŽUPANIJSKA BOLNICA ČAKOVEC	9,33			9,33
KLINIČKA BOLNICA "SESTRE MILOSRDNICE"	9,38		12,00	9,48
OPĆA BOLNICA VIROVITICA		9,55		9,55
OPĆA BOLNICA VARAŽDIN	9,60			9,60
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA (CENTAR)			10,01	10,01
OPĆA BOLNICA "DR. JOSIP BENČEVIĆ"		10,57		10,57
OPĆA BOLNICA "SVETI DUH"	9,33		15,00	10,75
OPĆA BOLNICA DUBROVNIK			11,00	11,00
OPĆA BOLNICA BJELOVAR		11,75		11,75
KLINIČKA BOLNICA SPLIT	14,00		11,76	11,77
OPĆA BOLNICA KARLOVAC		12,50	8,00	11,86
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA (KANTRIDA)			12,02	12,02
KLINIČKA BOLNICA OSIJEK	15,33	12,12		12,15
OPĆA BOLNICA PULA			12,42	12,42
OPĆA ŽUPANIJSKA BOLNICA POŽEGA		14,45		14,45
KLINIKA ZA PLUĆNE BOLESTI "JORDANOVAC"	10,71	26,67	14,50	15,33
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB KLINIKA ZA ŽENSKJE BOLESTI I PORODE		22,00	10,00	18,00
ORTOPEDSKA BOLNICA BIOGRAD			18,00	18,00
KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB (ŠALATA)	19,16	19,21	22,69	20,26
THALASSOTHERAPIA SPECIJALNA BOLNICA CRIKVENICA		21,00	21,00	21,00
KLINIKA ZA INFektivNE BOLESTI "DR. FRAN MIHALJEVIĆ"	24,00			24,00
OPĆA BOLNICA ŠIBENIK			26,33	26,33
OPĆA BOLNICA ZABOK	30,00			30,00
KLINIKA ZA TRAUMATOLOGIJU		76,00		76,00
Prosječno trajanje svih hospitalizacija	7,29	9,74	10,20	8,95

Uprosječne godišnje stope hospitalizacija od SLE u razdoblju od 2002. do 2007. godine u RH su niske i prikazane u **Tablici 8** na razini tri statističke regije prve razine.

Tablica 8 Uprosječne uprosječne godišnje stope hospitalizacija zbog SLE u Hrvatskoj od 2002. do 2007. na 100000 stanovnik/godina

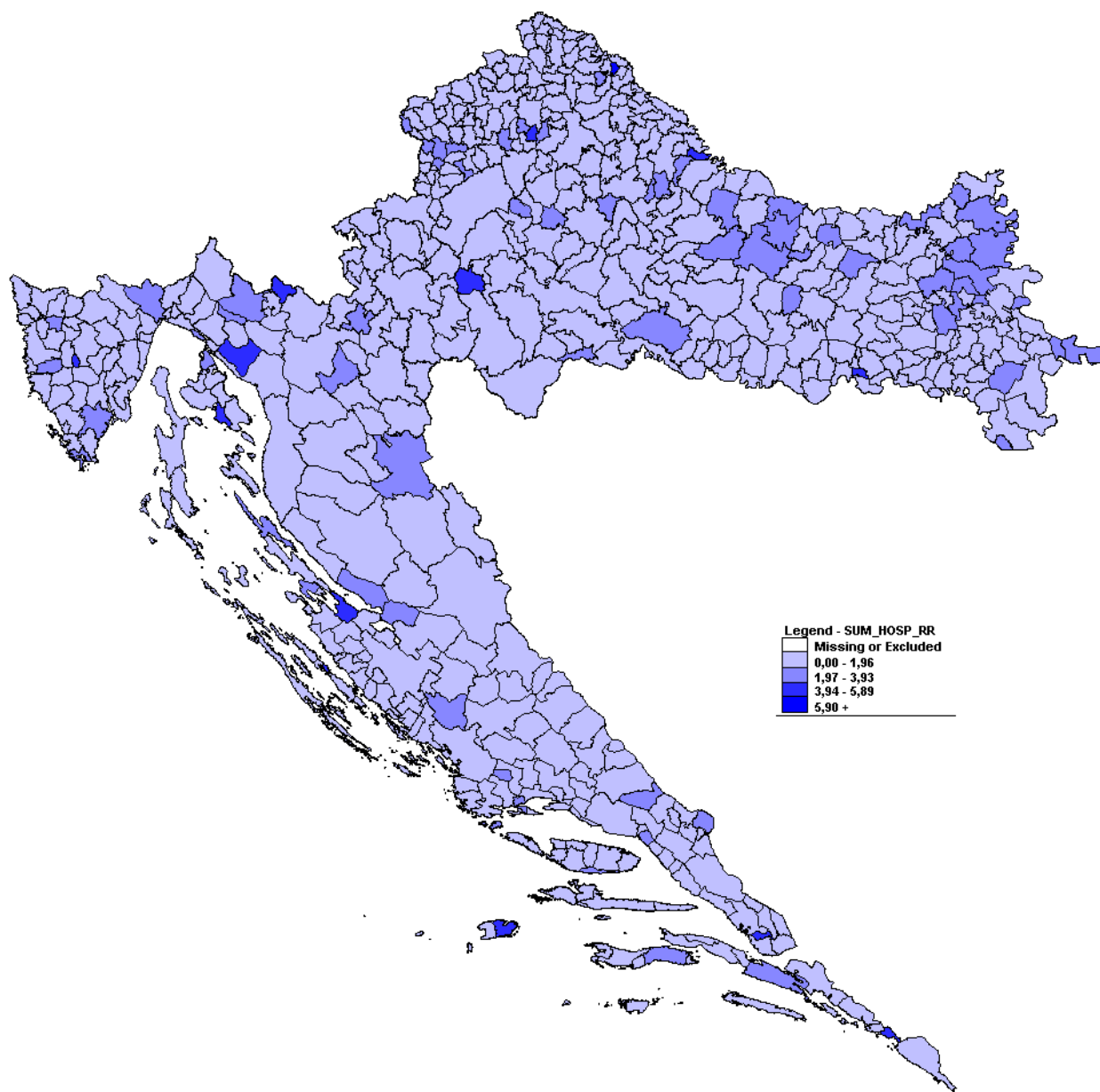
SLE Hospitalizacije po regijama	na 100.000 stanovnik-godina
HR01- sjeverozapadna Hrvatska	8,52
HR02 – Panonska Hrvatska	8,05
HR03 – Jadranska Hrvatska	8,44

U nastavku su stope hospitalizacija od SLE standardizirane prema dobi sukladno europskoj – Skandinavskoj standardnoj populaciji i izračunate kao broj hospitalizacija zbog SLE godišnje na 100000 stanovnika županije. Standardizacija je zbog malog broja bolesnika provedena u tri dobne kategorije. Od 0-34 godina, od 35-64 godina i stariji od 65 godina. Konačni rezultat je iskazan kao stopa hospitalizacija od SLE na standardnih 100000 stanovnika županije. Rezultat pregledno prikazuje **Tablica 9**. Ono što je vrlo razvidno jest da se županije rangiraju neovisno o standardizaciji što sugerira da je ključna prilagodba po dobi.

Tablica 9 Uprosječne nestandardizirane (HR) i standardizirane (DSHR) godišnje stope hospitalizacija od SLE za razdoblje od 2002.-2007. (broj hospitalizacija na 100.000 stanovnika godišnje)

Naziv	SLE-HR	< 34	35-64	65<	SLE-DSHR
Sisačko-moslavačka županija	20,01	8,0859047	10,2706426	1,6381236	19,99
Međimurska županija	13,12	4,4788420	8,4413757	0,3408528	13,26
Osječko-baranjska županija	11,93	3,1137621	7,6694724	0,8914823	11,67
Virovitičko-podravska županija	11,13	3,4165360	6,9809710	0,7293946	11,13
Dubrovačko-neretvanska županija	11,04	2,5605340	8,0867933	0,4679736	11,12
Grad Zagreb	10,44	4,2482353	5,3402739	0,7824526	10,37
Zadarska županija	10,25	3,0729309	6,2475971	0,8662782	10,19
Primorsko-goranska županija	9,49	3,5781895	5,2122314	0,5566914	9,35
Šibensko-kninska županija	9,05	4,1139897	3,7075063	1,0843684	8,91
Koprivničko-križevačkakriževacka županija	7,66	5,2724949	2,7398635	0,1785482	8,19
Vukovarsko-srijemska županija	7,20	3,0447279	4,0612050	0,2476641	7,35
Zagrebačka županija	7,31	1,7883201	5,0462203	0,3397815	7,17
Bjelovarsko-bilogorska županija	6,91	1,1721818	5,0523243	0,4781361	6,70
Karlovačka županija	6,03	3,5690067	2,6430238	0,2595962	6,47
Brodsko-posavska županija	6,45	1,1086519	4,8010974	0,5487379	6,46
PožeškoPožeško-slavonska županija	6,24	0,8388910	5,0453304	0,4062939	6,29
Istarska županija	5,43	3,3878487	2,0864142	0,2265542	5,70
Ličko-senjska županija	4,67	1,2211801	3,1305688	0,2987831	4,65
Krapinsko-zagorska županija	4,34	3,0865689	1,2642560	0,2343217	4,59
Varaždinska županija	3,53	1,7122322	1,8651873	0,0650441	3,64
Splitsko-dalmatinska županija	2,38	0,9689742	1,3342802	0,1108960	2,41
Republika Hrvatska	8,39	6,14	12,19	4,98	8,36

Prikaz regionalnih razlika u standardiziranoj stopi hospitalizacija ocrtava **Slika 7** koja vizualizira relativni rizik hospitalizacije zbog SLE u odnosu na cijelo opservirano razdoblje, prema uprosječnoj državnoj stopi hospitalizacije zbog SLE.



Slika 7 Koropleth mapa uprosječne direktno standardizirane stope hospitalizacija od SLE na razini općina. Različite nijanse plave boje označavaju različite raspone relativnog rizika hospitalizacije zbog SLE navedene u legendi.

U **Tablici 10** su prikazani sažeto rezultati Poissonove regresijske analize hospitalizacija zabilježenih od 2002. do 2007. godine kojom su se pokušale utvrditi regionalne razlike u učestalosti hospitalizacija. Na razini županija nisu zabilježene značajne razlike. Kako metoda nije konvergirala pri raspodjeli dobnih skupina u petogodišnje razdjelke niti na razini 3 statističke regije, integrirane su hospitalizacije prema tri dobne kategorije oboljelih: mlađi od 35 godina, 35 do 65 godina i stariji od 65 godina. Niti u toj raspodjeli nisu nađene razlike u relativnom riziku hospitalizacija u odnosu na regiju prebivališta. No zato je nađen statistički značajan povećan relativni rizik hospitalizacije za dobnu skupinu od 35 do 65 godina u odnosu na mlađu i stariju dobnu skupinu.

Tablica 10 Poissonova regresijska analiza regionalnih i dobnih razlika hospitaliziranih od SLE

Analysis Of Maximum Likelihood Parameter Estimates							
Parameter		DF	Standard Estimate	Wald Error	95% Confidence Limits		Wald Chi-Square Pr > ChiSq
Intercept		1	-8.0179	0.0731	-8.1611	-7.8746	12033.7 <.0001
regija	HR01	1	0.0045	0.0506	-0.0948	0.1037	0.01 0.9299
regija	HR02	1	-0.0410	0.0540	-0.1469	0.0648	0.58 0.4472
regija	HR03	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	. .
dob	0-34	1	0.1223	0.0763	-0.0272	0.2718	2.57 0.1089
dob	35-64	1	0.7931	0.0722	0.6516	0.9345	120.78 <.0001
dob	>=65	0	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	. .
Scale		0	1.0000	0.0000	1.0000	1.0000	

Kao završna analiza učinjeno je prostorno skeniranje u potrazi za klasterima povećanog relativnog rizika hospitalizacije uz pomoć računalnog programa SatScan te mapiranjem klastera u programu Google Earth odnosno u nastavku ArcGIS Explorer uz pomoć prilagođene skripte pisane u programskom jeziku Python kojom su rezultati dobiveni analizom u SatScanu pretvoreni u zapis u KML jeziku radi uvoza podataka u gore navedene programe za mapiranje.

Slika 8 prikazuje dio izvornog zapisa analize programa SatScan u kojem je prikazan opis 4 klastera općina s povećanim rizikom hospitalizacija zbog SLE, od čega su dva statistički značajna. Zapis sadrži lokaciju i polumjer klastera, populaciju, broj kazusa, izračun relativnog rizika i parametre značajnosti razlika.

SaTScan v9.1.1	3450
Program run on: Wed Nov 02 23:02:15 2011	Coordinates / radius.: (44.243529 N, 15.184150 E) / 16.89 km
Purely Spatial analysis scanning for clusters with high rates using the Discrete Poisson model.	Population.....: 89612
	Number of cases.....: 49
	Expected cases.....: 21.54
	Annual cases / 100000.: 54.7
	Observed / expected...: 2.28
	Relative risk.....: 2.34
	Log likelihood ratio...: 13.181531
	P-value.....: 0.00061
SUMMARY OF DATA	3.Location IDs included.: 5517, 4367, 1902, 1333
Study period.....: 2002/1/1 to 2007/12/31	Coordinates / radius.: (45.739956 N, 15.856144 E) / 12.62 km
Number of locations.....: 547	Population.....: 790232
Total population.....: 4439659	Number of cases.....: 231
Total number of cases.....: 1067	Expected cases.....: 189.92
Annual cases / 100000.....: 24.0	Annual cases / 100000.: 29.3
	Observed / expected...: 1.22
	Relative risk.....: 1.28
	Log likelihood ratio...: 5.130780
	P-value.....: 0.687
MOST LIKELY CLUSTER	4.Location IDs included.: 892
1.Location IDs included.: 663, 213, 647, 3123, 6092, 3271, 1953, 655, 27, 132, 230, 3255, 3468, 1112, 5797, 4715, 167, 914, 5177, 6149, 6106, 4642, 4588, 3611, 2577, 1104, 3867, 2054, 299	Coordinates / radius.: (46.329794 N, 16.786662 E) / 0 km
Coordinates / radius.: (45.628098 N, 18.688062 E) / 33.79 km	Population.....: 1595
Population.....: 252870	Number of cases.....: 3
Number of cases.....: 115	Expected cases.....: 0.38
Expected cases.....: 60.77	Annual cases / 100000.: 188.2
Annual cases / 100000.: 45.5	Observed / expected...: 7.83
Observed / expected...: 1.89	Relative risk.....: 7.85
Relative risk.....: 2.00	Log likelihood ratio...: 3.558940
Log likelihood ratio...: 20.606423	P-value.....: 0.987
P-value.....: 0.00000059	A cluster is statistically significant when its log likelihood ratio is greater than the critical value, which is, for significance level: ... 0.01: 10.247968 ... 0.05: 8.543933
SECONDARY CLUSTERS	
2.Location IDs included.: 2828, 5746, 4898, 5738, 3719, 5207,	

Slika 8 Dio izvornog zapisa rezultata Poissonove diskretne analize bolničkog pobola od 2002. do 2007. programom SatScan

Slika 9 prikazuje na mapi označene centre dobivenih prostornih klastera, crveno je označen primarni klaster najviše značajnosti a plavom tri sekundarna klastera dobivena programom SatScan, a iscertana besplatnim mrežnim rješenjem za vizualizaciju prostornih epidemioloških podataka EpiVue (157) na Google Earth mapi.

Slika 9 a i 9c prikazuju statistička obilježja dobivenih statistički značajnih klastera od kojih jedan u Slavoniji i drugi u Dalmaciji. Primarni klaster s najvišom statističkom signifikantnošću povećanog relativnog rizika hospitalizacija od SLE (RR 2,0 p < 0,0000001)

se nalazi u istočnoj Slavoniji i uključuje 29 mjesta, odnosno gradova nabrojanih radi preglednosti u **Tablici 11**. Položaj na mapi i površinu klastera izračunatu programom SatScan prikazuje **Slika 9b**.

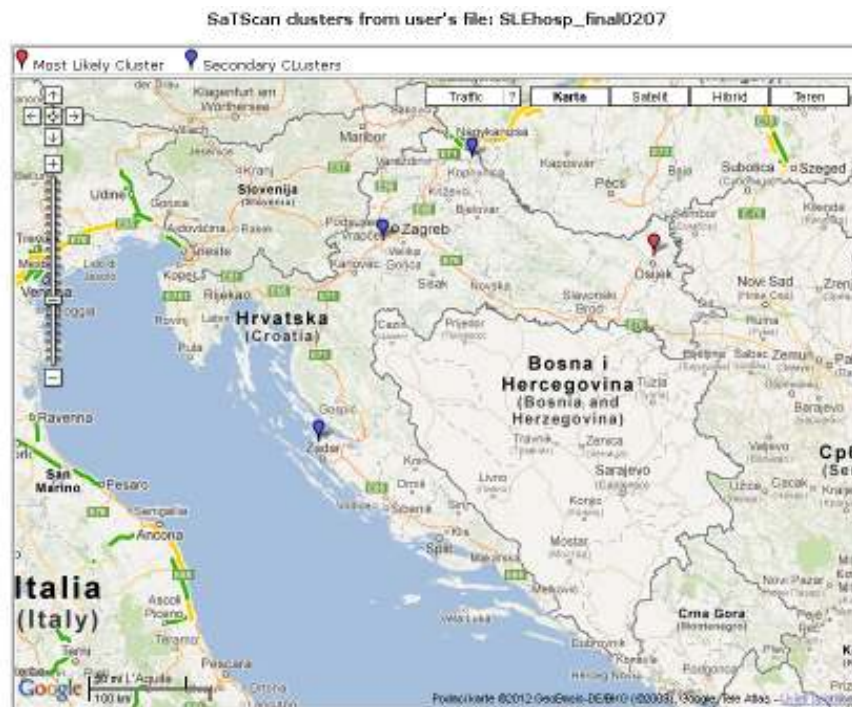
Tablica 11 Mjesta i gradovi koji čine statistički najsignifikantniji klaster prema povišenom riziku hospitalizacije zbog SLE u razdoblju od 2002. do 2007.

Antunovac	Beli Manastir	Belišće	Bilje
Bizovac	Borovo	Čeminac	Čepin
Darda	Draž	Erdut	Ernestinovo
Kneževi Vinogradi	Koška	Marijanci	Osijek
Petlovac	Petrijevci	Popovac	Punitovci
Semeljci	Tordinci	Trpinja	Valpovo
Vuka	Vladislavci	Jagodnjak	Markušica
Šodolovci			

Drugi se statistički značajan klaster povećanog relativnog rizika hospitalizacija zbog SLE u razdoblju od 2002. do 2007. (RR 2,34 $p < 0,001$) nalazi u srednjoj Dalmaciji i obuhvaća naselja koja su prikazana u **Tablici 12**. Poziciju na mapi i površinu klastera izračunatu programom SatScan prikazuje **Slika 9d**.

Tablica 12 Mjesta i gradovi koji ulaze u sastav drugog statistički signifikantnog klastera povišenog rizika hospitalizacija zbog SLE u razdoblju od 2002. do 2007.

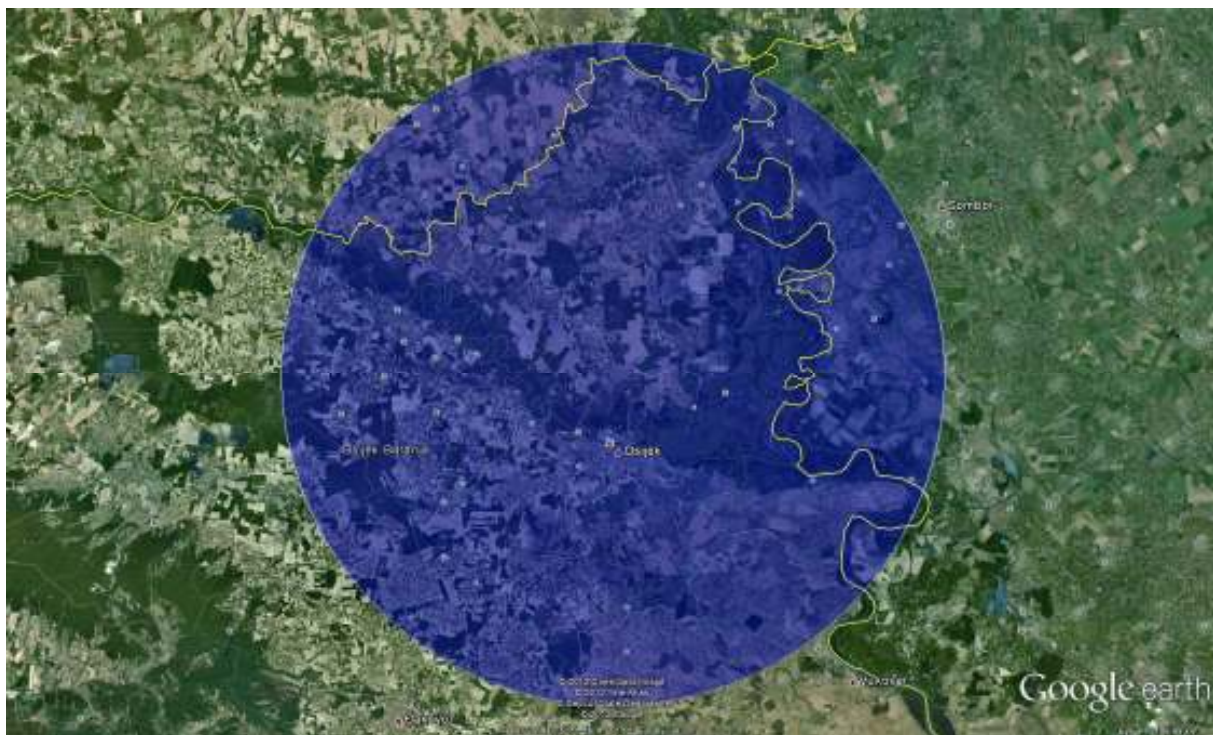
Nin
Poličnik
Ražanac
Vir
Zadar
Povljana
Privlaka



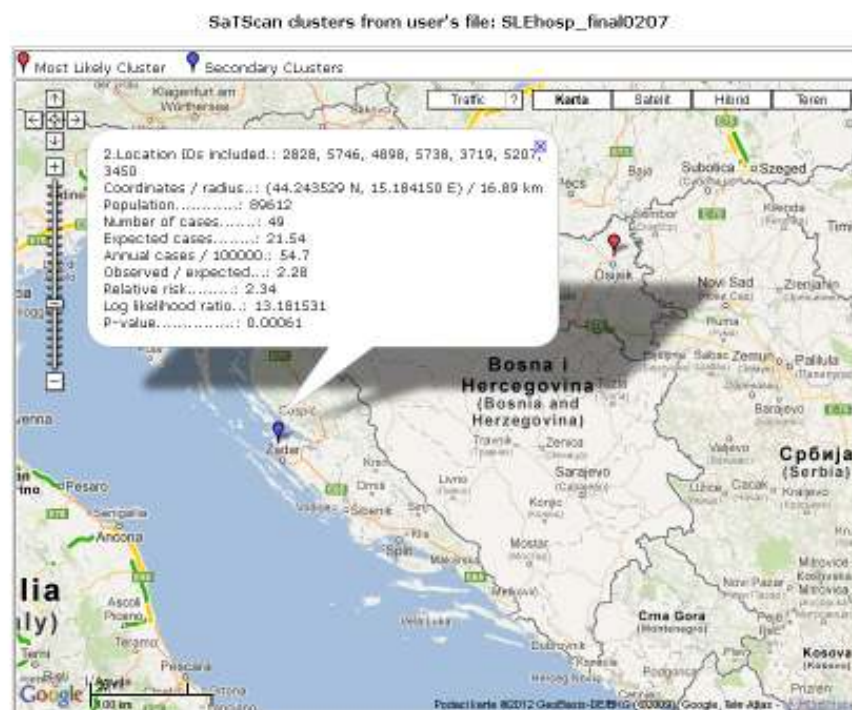
Slika 9 Primarni primarni i tri sekundarna klastera povišenog rizika hospitalizacija od SLE u razdoblju 2002. do 2007. godine



Slika 9a Primarni klaster povećanog rizika hospitalizacije od SLE u razdoblju od 2002. do 2007. godine



Slika 9b Primarni klaster povećanog rizika hospitalizacija zbog SLE od 2002-2007 temeljen na rezultatu analize programom SatScan prenesen na satelitsku mapu programa Google Earth



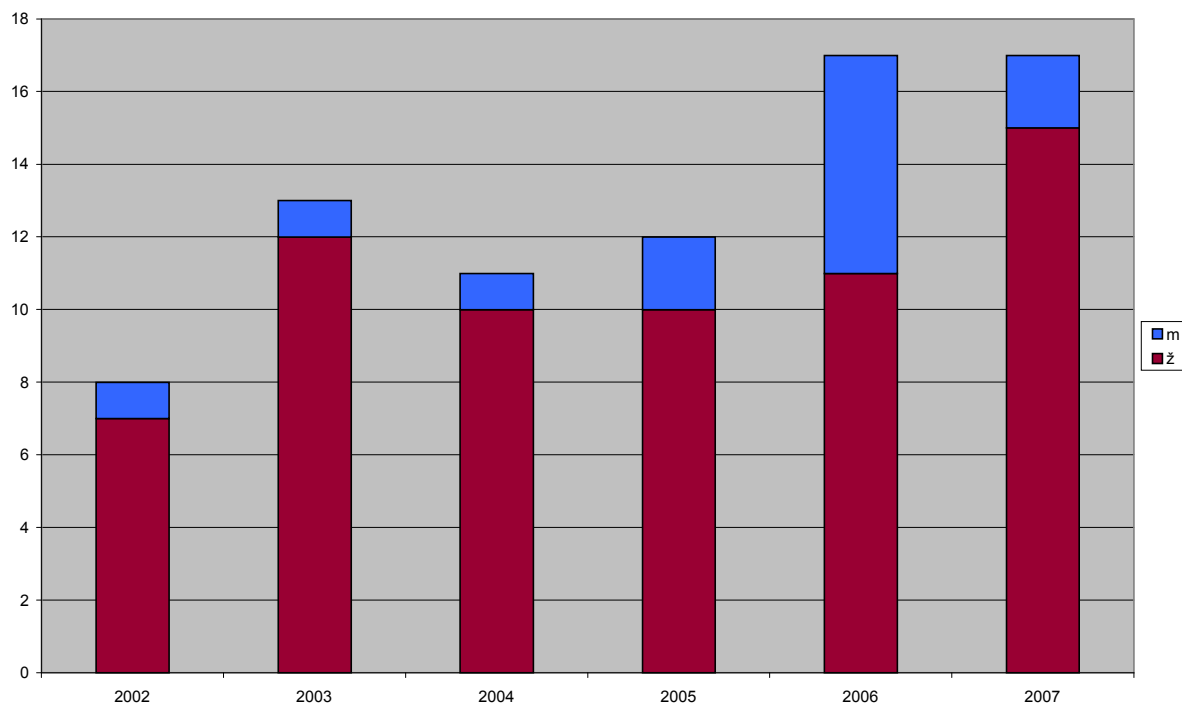
Slika 9c Sekundarni ali statistički značajan klaster povećanog rizika hospitalizacije od SLE dobiven prostornim skeniranjem podataka o hospitaliziranim osobama od 2002. do 2007. godine. Kodovi lokacija odgovaraju šiframa općina.



Slika 9d Sekundarni statistički značajan klaster povećanog rizika hospitalizacije od SLE od 2002. do 2007. godine temeljen na rezultatu analize programom SatScan prenesen na satelitsku mapu programa Google Earth

4.2. Analiza specifičnog mortaliteta od SLE

U razdoblju od 2002. do 2007. godine izdvojeno je 78 umrlih od SLE, 65 žena i 13 muškaraca, što predstavlja omjer od 5 umrlih žena na jednog muškarca umrlog od SLE. Distribuciju po spolu prema godini smrti prikazuje **Slika 10**. Iako je jasno da je broj umrlih u navedenom razdoblju mali, dojam je vrlo diskretnog trenda porasta broja umrlih u navedenom razdoblju.



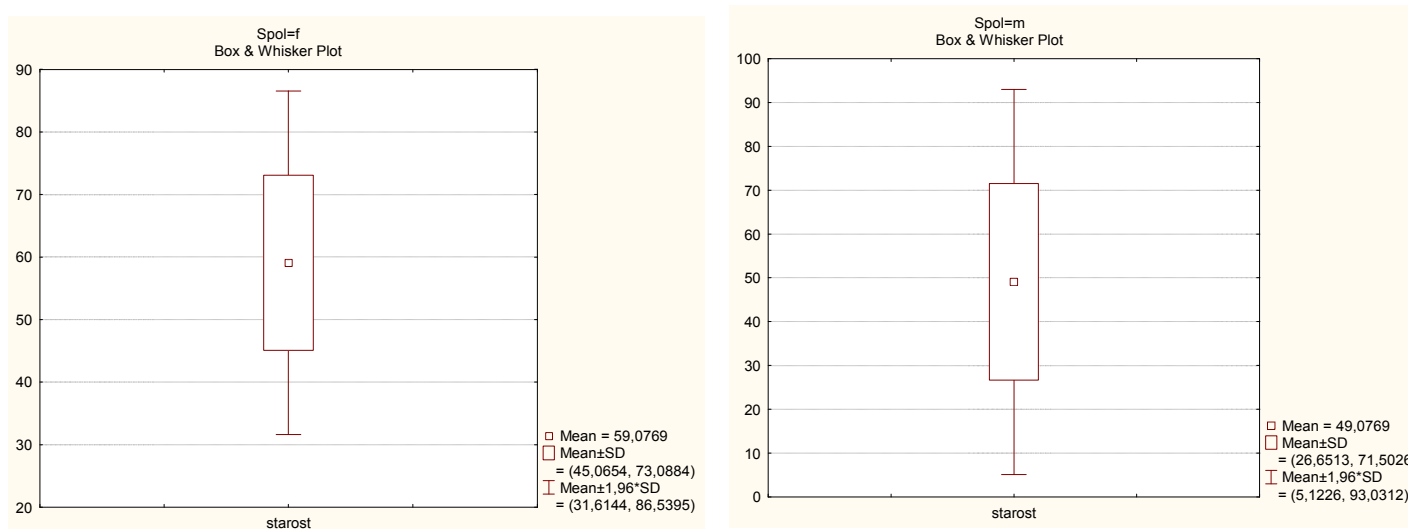
Slika 10 Broj umrlih po godini smrti i prema spolu

Deskriptivnu statistiku dobne strukture umrlih opisuje najbolje **Slika 11** na kojoj je uočljiv očekivani pomak smrtnosti prema starijim dobnim skupinama u komparaciji s dobnom distribucijom hospitaliziranih bolesnika od SLE (vidjeti Sliku 4). Medijan dobi je 59,5 godina a srednja vrijednost dobi umrlih je 57,4 uz donji kvartil 47 i gornji kvartil 71 godina. Omjer umrlih žena i muškaraca je 5:1 što je značajno manje u odnosu na omjer hospitaliziranih žena i muškaraca.

Nema značajne razlike u distribuciji umrlih žena i muškaraca prema dobi u kojoj je smrt nastupila što je najbolje vidljivo iz jednostavne komparacije distribucije prikazom mjera središnje tendencije na **Slici 12**.



Slika 11 Distribucija umrlih od SLE po dobi, mjere normalnosti distribucije i deskriptivna statistika



Slika 12 Komparacija dobne distribucije umrlih od SLE po spolu (žene – f; muškarci – m).

U sljedećemsljedećem su koraku izračunate stope specifične smrtnosti od SLE uprosječene za 6- godišnje razdoblje prema regijama. Dobivene su vrijednost od 2,7 umrlih na milijun

stanovnik-godina u HR01 regiji, 2,8 u HR03 regiji i 3,3 u HR02 regiji prikazane u **Tablici 13**. Direktnom standardizacijom su razlike između regija tek malo naglašene, ali su ostale vrlo male i iznose za HR01 regiju 1,9 , za HR02 regiju 2,4 i za HR03 regiju 2,9 umrlih na milijun standardiziranih stanovnik- godina.

Tablica 13 Direktno standardizirane stope mortaliteta (DSMR) u odnosu na specifične stope mortaliteta (SMR) od SLE uprosječene za razdoblje od 2002-2007.

	na 1.000.000 stanovnika godišnje	
Regija Hrvatske	SMR	DSMR
HR01 Sjeverozapadna Hrvatska	2,7	1,9
HR02 Panonska Hrvatska	3,3	2,4
HR03 Jadranska Hrvatska	2,8	2,9

Usprkos malom broju umrlih u navedenom razdoblju od 6 godina, izračunali smo radi usporedbe i direktnu standardiziranu stopu mortaliteta po županijama uprosječenu za razdoblje od 6 godina. U **Tablici 14** su prikazane DSMR za SLE uz uporabu standardne europske (skandinavske) populacije. Kao i kod analize bolničkog pobola korištene su u standardizaciji samo 3 dobne kategorije (do 34 g, 35-64 g i više od 65 g) .

S obzirom na male apsolutne razlike među regijama u DSMR, učinjena je i Poissonova regresijska analiza s ciljem da se utvrde eventualne razlike u relativnom riziku umiranja od SLE prema regijama i prema dobnim skupinama.

Iako postoje razlike između regija HR01 i HR03 u smrtnosti one nisu signifikantne prema Poissonovoj analizi. Statistički je prema istoj analizi po dobnim skupinama značajno manje vjerojatno da će smrt od SLE nastupiti do 64. godine nego li u starijih od 65 godina. Rezultati Poissonove regresijske analize su sažeti u **Tablici 15**.

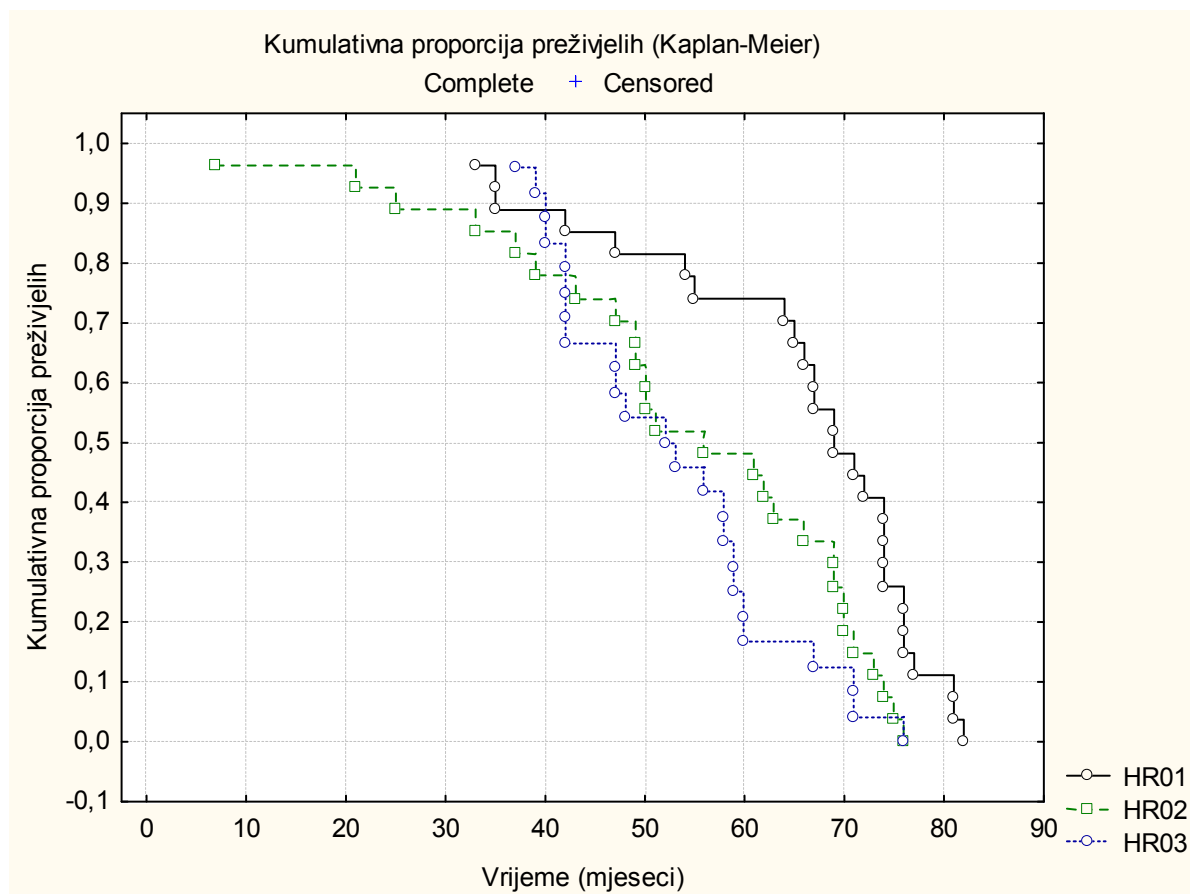
Tablica 14 Uprosječene direktno standardizirane stope smrtnosti od SLE uprosječene za razdoblje od 2002. do 2007. iskazane na 100.000 stanovnika godišnje po županijama.

Naziv županije	DSMR SLE
Splitsko-dalmatinska županija	0,65
Osječko-baranjska županija	0,65
Primorsko-goranska županija	0,45
Grad Zagreb	0,38
Zagrebačka županija	0,29
Virovitičko-podravska županija	0,17
Varaždinska županija	0,16
Sisačko-moslavačka županija	0,13
Šibensko-kninska županija	0,13
Istarska županija	0,13
Brodsko-posavska županija	0,10
Požeško-slavonska županija	0,08
Karlovačka županija	0,08
Koprivničko-križevačka županija	0,07
Bjelovarsko-bilogorska županija	0,07
Dubrovačko-neretvanska županija	0,07
Vukovarsko-srijemska županija	0,02
Zadarska županija	0,02
Krapinsko-zagorska županija	0,00
Međimurska županija	0,00
Ličko-senjska županija	0,00

Tablica 15. Rezultati Poissonove regresijske analize. Statistički značajne razlike su podebljane.

			95% CI		
			RR	RR lower	RR upper
2002-2007	Age	0-34	0,055771	0,021731	0,143145
		35-64	0,502379	0,316352	0,797718
		>=65	baseline		
	Region	HR01	0,877481	0,509462	1,511345
		HR02	1,059609	0,615266	1,825037
		HR03	baseline		

U sljedećem sljedećem koraku se učini čini analiza preživljenja (survival analiza), radi usporedbe obilježja smrtnosti od SLE u trima statističkim regijama. Najprije se učini usporedba multiplih uzoraka, odnosno usporedba sve tri regije, pri čemu se zabilježe statistički značajne razlike u preživljavanju bolesnika između regija (hi-kvadrat 10,9, $p=0,0042$) (**Slika 13**).



Slika 13 Komparacija preživljenja umrlih od SLE po regijama u republici Hrvatskoj

Kada se učini analiza razlika između pojedinih regija, dobije se statistički značajna razlika prema Log rank testu između HR01 regije i HR02 regije ($p=0,014$) te između HR01 i HR03 regije ($p=0,0015$).

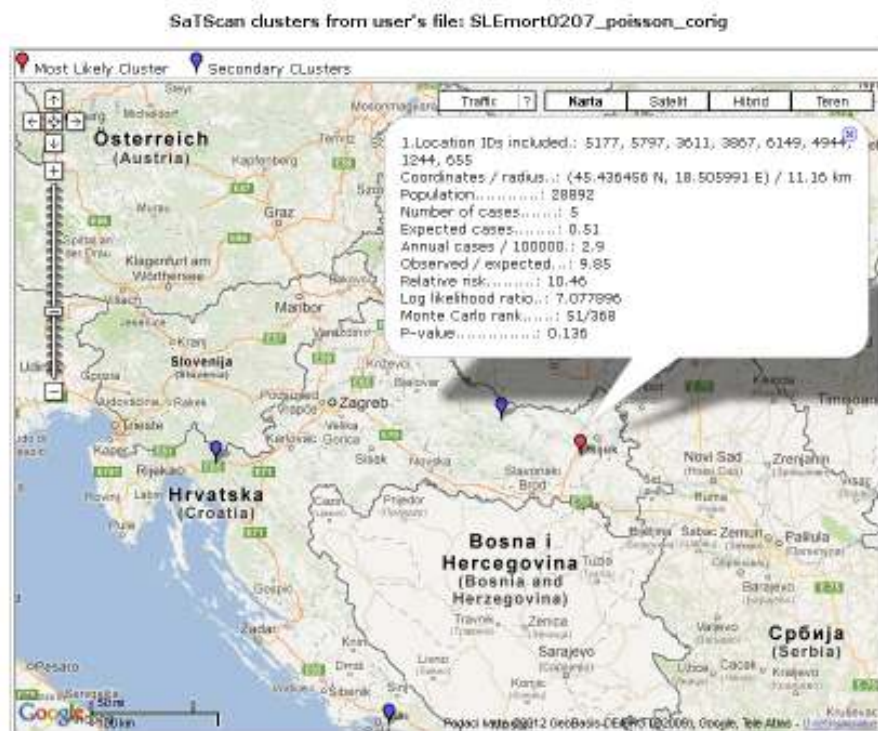
Učinjeno je i prostorno te prostorno vremensko skeniranje uz pomoć programa SatScan uporabom diskretnog Poissonovog modela kako bi se pokušali izdvojiti klasteri povišenog relativnog rizika za smrt od SLE. Dobiveni klasteri nisu bili statistički značajni, iako je jedan klaster vrlo blizu postizanju statističke značajnosti. U nastavku je na **slici 14** prikazan izvorni zapis analize prema diskretnom Poissonovom modelu.

<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;">SaTScan v9.1</div>	Annual cases / 100000.: 4.5 Observed / expected....: 15.51 Relative risk.....: 15.89 Log likelihood ratio...: 3.634226 Monte Carlo rank.....: 353/368 P-value.....: 0.959
Program run on: Tue Oct 11 05:48:03 2011 Purely Spatial analysis scanning for clusters with high rates using the Discrete Poisson model.	3.Location IDs included.: 698, 2372, 3930, 2755, 3697, 1171, 388, 5096, 2097, 43, 612, 5380, 558, 531, 4880, 1708, 3018 Coordinates / radius.: (45.393865 N, 14.798297 E) / 27.81 km Population.....: 71871 Number of cases.....: 5 Expected cases.....: 1.26 Annual cases / 100000.: 1.2 Observed / expected....: 3.96 Relative risk.....: 4.16 Log likelihood ratio...: 3.236164 Monte Carlo rank.....: 363/368 P-value.....: 0.986
<hr/> SUMMARY OF DATA Study period.....: 2002/1/1 to 2007/12/31 Number of locations.....: 547 Total population.....: 4439659 Total number of cases.....: 78 Annual cases / 100000.....: 0.3	4.Location IDs included.: 3956, 2836, 4073, 2666, 574, 4995, 566, 540, 4243, 1058, 1368, 3077 Coordinates / radius.: (45.701994 N, 17.700740 E) / 23.52 km Population.....: 52702 Number of cases.....: 4 Expected cases.....: 0.93 Annual cases / 100000.: 1.3 Observed / expected....: 4.32 Relative risk.....: 4.50 Log likelihood ratio...: 2.841113 Monte Carlo rank.....: 367/368 P-value.....: 0.997
<hr/> MOST LIKELY CLUSTER 1.Location IDs included.: 5177, 5797, 3611, 3867, 6149, 4944, 1244, 655 Coordinates / radius.: (45.436456 N, 18.505991 E) / 11.16 km Population.....: 28892 Number of cases.....: 5 Expected cases.....: 0.51 Annual cases / 100000.: 2.9 Observed / expected....: 9.85 Relative risk.....: 10.46 Log likelihood ratio...: 7.077896 Monte Carlo rank.....: 51/368 P-value.....: 0.136	A cluster is statistically significant when its log likelihood ratio is greater than the critical value, which is, for significance level: ... 0.01: 9.307456 ... 0.05: 7.092137
<hr/> SECONDARY CLUSTERS 2.Location IDs included.: 3417 Coordinates / radius.: (43.484462 N, 16.552744 E) / 0 km Population.....: 7341 Number of cases.....: 2 Expected cases.....: 0.13	<hr/> NOTE: The sequential Monte Carlo procedure was used to terminate the calculations after 367 replications.

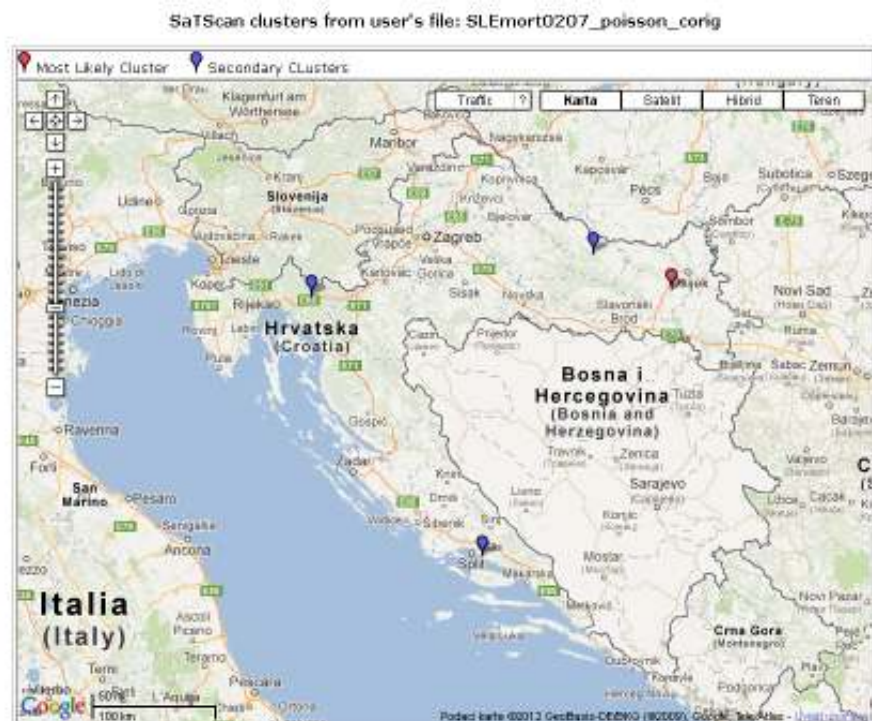
Slika 14 Izvorni zapis analize mortaliteta programom SatScan s ispisima klastera

Prva dva klastera predstavljaju područje s velikim relativnim rizikom no malom populacijom i s obzirom na mali broj kazusa ostaju statistički neznačajni.

Na **Slici 14a i b** su prikazani klasteri povećanog rizika smrtnosti od SLE dobiveni prostornim skeniranjem programom SatScan diskretnim Poissonovim modelom. Navedeni su klasteri statistički nesigifikantni statistički , a najvjerojatniji je tekstualno opisan na slici. Skripta koju smo koristili za iscrtavanje klastera ne podupire iscrtavanje nesigifikantnih klastera pa smo navedene klastere iscrtali uz pomoć mrežnog besplatnog alata tj servisa (EpiVue) koji također posjeduje automatiziranu skriptu za iscrtavanje rezultata temeljem SatScan programa (157) .

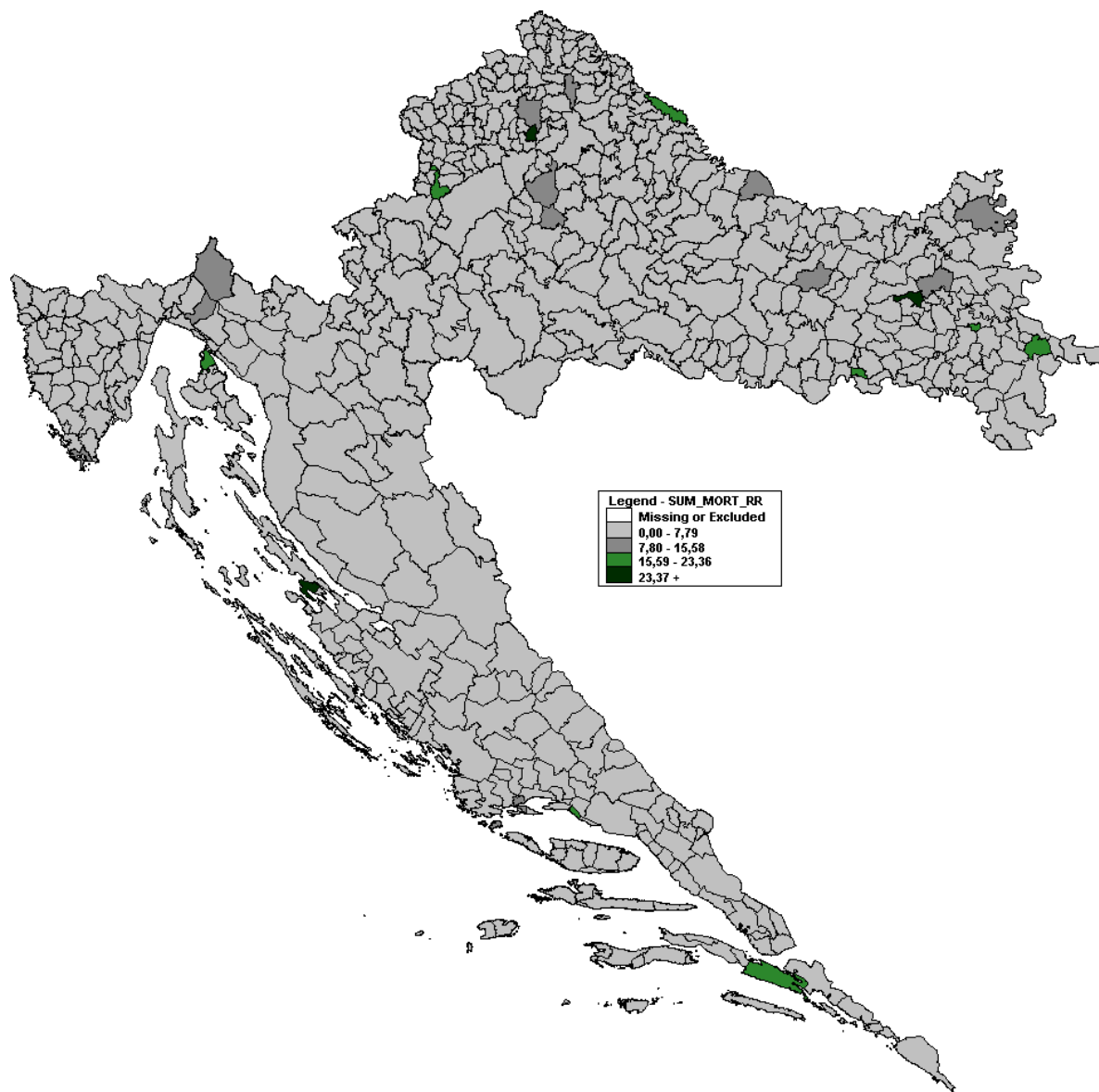


Slika 14a najznačajniji od 4 klastera dobivena prema Poissonovom diskretnom prostornom modelu analize



Slika 14b 4 klastera povećanog rizika smrtnosti od SLE prema Poissonovom prostornom modelu, sva četiri statistički neznačajna

Na **Slici 15** je prikazana koroplet mapa relativnog rizika smrtnosti od SLE temeljem analize SatScan programom, pri čemu je relativni rizik uprosječen za razdoblje od 2002. do 2007. Mapa je iscrtana korištenjem modula za mapiranje programa EpiInfo i dobro komplementira ranije prikazane karte klusterske analize prostornog skeniranja.



Slika 15 Prostorna distribucija relativnog rizika smrtnosti od SLE u razdoblju 2002. do 2007. uprosječenog i uspoređenog s državnim prosjekom.

4.3. Dodatne analize

Nakon izračuna direktno standardizirane stope hospitalizacija od SLE (DSHR) i direktno standardizirane stope smrtnosti od SLE (DSMR) učinjeno je rangiranje županija prema jednoj i drugoj stopi, a potom je izračunata suma rangova koja je prikazana na **Tablici 16**.

Tablica 16 Rangiranje županija prema sintetskom pokazatelju – sumi rangova županija u odnosu na standardiziranu stopu smrtnosti i hospitalizacija od SLE

Županija	Rang		
	SLE-DSHR	SLE-DSMR	Suma rangova
Osječko-baranjska županija	3	2	5
Sisačko-moslavačka županija	1	8	9
Virovitičko-podravska županija	4	6	10
Grad Zagreb	6	4	10
Primorsko-goranska županija	8	3	11
Zagrebačka županija	12	5	17
Šibensko-kninska županija	9	9	18
Dubrovačko-neretvanska županija	5	16	21
Međimurska županija	2	20	22
Splitsko-dalmatinska županija	21	1	22
Koprivničko-križevačka županija	10	14	24
Zadarska županija	7	18	25
Brodsko-posavska županija	15	11	26
Karlovačka županija	14	13	27
Istarska županija	17	10	27
Varaždinska županija	20	7	27
Vukovarsko-srijemska županija	11	17	28
Bjelovarsko-bilogorska županija	13	15	28
Požeško-slavonska županija	16	12	28
Krapinsko-zagorska županija	19	19	38
Ličko-senjska županija	18	21	39

U nastavku se pokušalo učiniti i „*capture recapture*“ analizu umrlih za definirano vremensko razdoblje korištenjem podataka o umrlima iz registra hospitaliziranih bolesnika, baze podataka o umrlima pri HZJZ i naše kohorte bolesnika. S obzirom da se ne odnosi na istu populaciju, odustalo se od podataka iz naše kohorte te su ostala samo dva izvora podataka s različitom metodologijom prikupljanja podataka o umrlima, što je statistički gledano u pravilu premali broj izvora za točniju procjenu stvarnog broja umrlih. Prema učinjenoj analizi omjera proporcija podataka navedenih u **Tablici 17** izračuna se da je Chapmanov procjenitelj 147,14 (95%IP = 96,67-197,61) što znači da bi se stvarni broj umrlih u Republici Hrvatskoj unutar 6 godina, prema toj metodi mogao kretati između 97 i 198, odnosno oko 16 do 30 osoba godišnje.

Tablica 17 Podaci pripremljeni za capture recapture analizu

Izvor	Broj slučajeva
Bolnički statistički listići (n1)	33
Potvrde o uzroku smrti (n2)	60
Oba izvora (n1/n2)	13

Regresijskom se analizom može pokazati statistički značajna korelacija između relativnog rizika smrtnosti i bolničkog pobola prema distribuciji po općinama. Rezultat analize je prikazan u **tablici 18**. S obzirom na to da je smrtnost iznimno mala u velikom broju općina vrlo je dvojbeno primjena navedene metode.

Tablica 18 Nalaz regresijske analize međuovisnosti relativnog rizika mortaliteta o relativnom riziku hospitalizacije prema općinama

N=547	Regression Summary for Dependent Variable: MORT_RR R= ,19593165 R2= ,03838921 Adjusted R2= ,03662479 F(1,545)=21,757 p<,00000 Std.Error of estimate: 3,5803				
	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(545)
	Intercept		0,349885	0,188489	1,856260
	HOSP_RR	0,195932	0,042005	0,622544	0,133465
					4,664479

5. RASPRAVA

U osmišljavanju znanstvenog projekta i istraživanja područja kojim se bavim niz godina, SLE se u kliničkim diskusijama u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju te na reumatološkim sastancima, kao i u raspravama s epidemiolozima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo nametnuo kao indikatorska bolest koja prema mišljenju nas reumatologa najbolje oslikava cijelu skupinu sistemskih upalnih autoimunih bolesti. S kliničkog gledišta predstavlja odličan model kronične, složene nezarazne bolesti koja se teško dijagnosticira, teško liječi, a na maloj populaciji bolesnika utječe značajno na preživljenje i kvalitetu života.

U vrijeme dizajna i osmišljavanja teme disertacije iskristalizirala se potreba da pronađemo tehnologiju praćenja ove složene bolesti u populaciji koja će nam omogućiti kontinuirano ili barem periodičko proučavanje obilježja smrtnosti i pobola od SLE na nacionalnoj razini kako bi se usmjerila daljnja klinička i epidemiološka istraživanja.

U razmišljanjima o metodologiji istaknut je kao najvažniji nedostatak nacionalnog registra bolesnika, nacionalnog registra svih hospitalizacija te nacionalnog registra oboljelih od SLE i upalnih reumatskih bolesti. Taj problem jako utječe na pouzdanost, kompletnost i validnost podataka te onemogućava optimalno provođenje analize opetovanog uzorkovanja podataka iz više izvora (npr. razne varijante (eng.) *capture - recapture* metode). O potrebi, definiranju, smislu i zahtjevima pri osnivanju registra SLE najkompletnije raspravlja Lu koji daje i tabelarni prikaz sugestija za osnivače lupusnih registara (vidjeti **tablicu 19**) (130).

S obzirom na nepostojanje registara, a našu želju da iskoristimo postojeće baze relevantnih podataka, oslonili smo se na dostupne podatke iz baze podataka bolničkog morbiditeta i baze mortaliteta pri HZJZ te na nama dostupne podatke iz 30 godišnje povijesne kohorte oboljelih od SLE na kojoj radimo u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju posljednjih 10-ak godina.

Tablica 19 Sugestije za osnivače registara SLE

- specifični ciljevi istraživanja odredit će dizajn registra, identificirati potrebne podatke i definirati ciljnu populaciju
- kriteriji za uvrštavanje bolesnika u registar širi su od onih u randomiziranim kontroliranim studijama, kako bi omogućili generalizaciju zaključaka dobivenih kliničkim ispitivanjima
- odabir podatkovnih elemenata treba biti vođen štedljivošću, validnošću i fokusiranjem na postizanje svrhe lupusnog registra
- uz primarne podatke prikupljane radi neposredne svrhe registra potrebni su i sekundarni podaci uključno sustav medicinskih zapisa, institucionalnih baza podataka, podataka zahtjeva prema osigurateljima, baze podataka popisa stanovništva i srodnih registarskih baza podataka
- podaci se trebaju prikupljati na prirodan način, ali uniformno za sve bolesnike
- ciljevi za regrutiranje, zadržavanje i praćenje bolesnika se trebaju jasno iskazati i trajno evaluirati
- bitna etička i legalna razmatranja, poput primjerice etičkih komiteta, pristupa podacima, prava publiciranja, vlasništva nad podacima i drugi administrativni aspekti trebaju biti vodilja u razvoju i uporabi registra SLE
- važno je razviti plan za otkrivanje, obradu i izvještavanje nuspojava unutar registra SLE
- moraju se osigurati analitički planovi i interpretacija podataka iz registra kako bi se zaključci razumjeli u odgovarajućem kontekstu
- prilikom začinjanja i stvaranja registra treba definirati zahtjeve za osiguranje kvalitete kako bi se zaštitili od biasa i grešaka

Bez obzira na mogućnost nešto niže validnosti i kompletnosti podataka u odnosu na podatke koje bismo dobili iz nacionalnog registra oboljelih, značajno je istaknuti da je upravo korištenje postojećih i dostupnih izvora podataka istaknuto i od strane SZO, pogotovo u smislu razvoja novih indikatora. Navedene baze podataka HZJZ imaju prednost pred registrom u smislu potpunosti populacijskog obuhvata na nacionalnoj razini, jeftine su, jer se financiraju i nadopunjavaju kroz rutinski rad administrativnog osoblja i liječnika u bolnicama te administratora i liječnika u regionalnim i nacionalnim zavodima za javno zdravstvo. Da se takvi administrativni podaci mogu i trebaju upotrijebiti za nadzor upalnih bolesti veziva, pokazao je nedavno Bernatsky, a on je sa suradnicima i pobliže opisao kvalitetu i probleme u korištenju takvih izvora podataka (158). Analizirajući dobivene podatke iz naše dvije baze podataka bili smo zadovoljni njihovom kvalitetom, što pokazuje dosta mali broj zapisa iz baze podataka bolničkog pobola koje smo isključili iz daljnje analize. Uz relativno malo rada na godišnjoj razini, tako dobiveni podaci bi se u našem modelu lako mogli upotpuniti i poboljšati daljnjom validacijom. Za potrebe ove teze htjeli smo upotrijebiti tri izvora podataka o umrlima – podatke iz potvrda o smrti prikupljenih u HZJZ, podatke iz bolničko statističkih obrazaca i podatke iz naše kohorte. Nažalost, metodološki smo odbacili podatke iz naše kohorte iz „capture recapture“ analize jer se ne odnose na istu populaciju pod rizikom. Upotrijebili smo prva dva izvora, svjesni da ne prikupljaju iste podatke, no mogu obuhvatiti

umrle u cjelokupnoj populaciji države, a predstavljaju neovisne izvore, iako se a priori očekuje da će obuhvat i točnost bolničko statističkih listića biti manji. Učinjena analiza ukazuje da naš izvor podataka o umrlima moguće i značajno podcjenjuje broj umrlih, što je bitno i kod daljnjeg sagledavanja regionalnih razlika u smrtnosti.

U nekim ranijim kongresnim izvješćima pokušali smo indirektno standardiziranim stopama bolničkog pobola i smrtnosti pokazati da možda postoje zemljopisne razlike u distribuciji smrtnosti i pobola od SLE u Hrvatskoj (116,117). U tim pilot-istraživanjima smo primijetili da možda postoje razlike u pobolu i smrtnosti između sjevera i juga, tj. kontinentalne i mediteranske Hrvatske te da moguće postoje i manji klasteri povećanog pobola i smrtnosti u dijelu Dalmacije i Slavonije. Zbog malih brojeva tada nismo niti pokušavali utvrditi značajnost razlika koje smo primijetili. U ovom smo radu ponovo usporedili hospitalizacije prema županijama na bitno većem uzorku hospitalizacija i u dva puta dužem opservacijskom razdoblju. Regionalne su razlike i u tom prikazu podataka evidentne, a daljnja prostornovremenska analiza to i potvrđuje te ukazuje na prostorno klasteriranje kazusa koje je dijelom uvjetovano opetovanim hospitalizacijama, ali to također može biti odraz težine oboljenja na određenom području. U dužem razdoblju praćenja zacijelo će se moći ispratiti pomak klastera, iako neka područja Slavonije, Primorja i Dalmacije dosta konstantno odstupaju od prosjeka. S obzirom na sve podatke i analize iz konkretnog razdoblja opservacije mislim da je u prvom koraku opravdano usmjeriti daljnja epidemiološka istraživanja prema Osječko baranjskoj županiji, a slično vrijedi i za zabilježena područja središnje Hrvatske i Primorja odnosno Dalmacije.

Većina epidemioloških studija koje se bave istraživanjem SLE je orijentirana na incidenciju, prevalenciju bolesti i smrtnost. Najbolji i dosta recentni pregled epidemiologije SLE u svijetu je objavljen od Danchenko i sur. (98).

Pri utvrđivanju incidencije i prevalencije SLE postoje brojne prepreke. Zbog izrazito kroničnog tijeka bolesti koji je obilježen remisijama i relapsima, često neodredivog početka bolesti, složenosti kliničkih očitovanja, prilično nepouzdanih klasifikacijskih kriterija teško je definirati slučajeve bolesti (4,5). Zbog navedene metodološke složenosti teško je očekivati da bi se egzaktna incidencija i prevalencija mogle rutinski reproducibilno kontinuirano pratiti na regionalnoj i nacionalnoj razini. U nedostatku nacionalnog registra oboljelih to je gotovo nemoguće očekivati. Specifični mortalitet je pouzdaniji pokazatelj, no ne korelira nužno s prevalencijom i incidencijom bolesti u populaciji.

U našim ranijim radovima prepoznali smo bolničke statističke izvještaje prikupljene u bazu podataka hospitalizacija u Hrvatskoj kao vrijedan izvor podataka za analize pobola bez obzira što se radi o visoko agregiranom izvoru (116,139). Tek je vrlo nedavno objavljena uporaba administrativnih podataka kao izvora informacija za nadzor sistemskih autoimunih bolesti uključno SLE (138,158) uz ogradu nedostatnosti, tj. netočnosti tih podataka u utvrđivanju kazusa (158). Moje je mišljenje da su upravo podaci o hospitalizacijama vrlo bitni u populacijskom praćenju oboljelih od SLE, bez obzira radi li se o epidemiološkim ili javnozdravstvenim studijama, osobito za eksploratorne eksploratorne analize. Za oboljele od SLE je zbog složene dijagnostike i nerijetko burne inicijalne prezentacije upravo bolnički krevet mjesto gdje se postavlja dijagnoza. Svaka teža egzacerbacija bolesti se također obrađuje i liječi bolnički. Složena terapija, kao što su intravenski lijekovi, citostatici, novi imunosupresivi i imunomodulatorni lijekovi se kod nas mogu ordinirati isključivo putem odjela ili dnevnih bolnica. Praktički svaki bolesnik sa SLE je prema našim podacima barem jednom hospitaliziran tijekom bolesti zbog dijagnostičkih ili terapijskih postupaka vezanih uz samu bolest. Većina naših bolesnika također i umire u bolnicama (publikacija u fazi recenzije). Moguće je i da su dijagnoze postavljene i kodirane na sekundarnoj zdravstvenoj razini tijekom hospitalizacije pouzdanije od dijagnoza i kodova na polikliničkoj ili primarnoj razini zdravstvene zaštite kao alternativnim izvorima podataka.

Iz svega navedenog logično slijedi da je upravo hospitalizacija kao ključni i statistički detektabilan događaj dobar odraz učestalosti i težine SLE na određenom području. Doduše moglo bi se pretpostaviti kako je utvrđivanje kazusa temeljem statističkih listića manje pouzdano te se ti podaci ne smiju koristiti za utvrđivanje egzaktne prevalencije niti incidencije bolesti. Uvidom u same podatke iz tog izvora ipak smo ostali začuđeni vrlo dobrom kvalitetom i kompletnošću elektroničkih zapisa, osobito nakon 2002. godine, a njihovom analizom već u ranijim radovima prepoznali dobru konzistentnost podataka s obzirom da su dobivene vrijednosti u bliskim periodama vremena za ista područja bile malo ili nimalo različite. Sam broj hospitalizacija zbog SLE tijekom kalendarske godine, a osobito tijekom dužeg razdoblja od nekoliko godina, daje respektabilni broj kazusa za analizu, što primjerice nije slučaj kod mortalitetnih podataka. Brojnost hospitalizacija doprinosi naravno značajnosti dobivenih statističkih razlika, što je problem kod podataka o smrtima. Također sam svjestan činjenice da na broj hospitalizacija u pojedinoj regiji utječe niz čimbenika osim samih obilježja bolesti, a to su i dostupnost i organiziranost zdravstvene zaštite, organizacijska obilježja regionalnih tj županijskih bolnica, kvaliteta i organizacija primarne i polikliničke sekundarne zdravstvene zaštite, niz socioekonomskih faktora i tome slično. Navedeno ne

vidim kao zamjerku predloženom modelu, već kao njegovu prednost, jer se naknadnim analizama detektiranih razlika između pojedinih regija može doći do značajnih spoznaja o funkcioniranju zdravstvenog servisa na određenom području.

Podaci o umrlima koji se dobivaju iz izvora vitalne statistike se, generalno uzevši, smatraju pouzdanijima od navedenih podataka o oboljelima, no postoji prepoznat problem neregistriranja SLE u listićima umrlih (159). Naime postoji tendencija šifriranja akutnih stanja i bolesti kao uzroka smrti, dok se kronične bolesti poput SLE ili primjerice dijabetesa dosta često izostavljaju s popisa dijagnoza na listiću umrlog, premda su najčešće upravo to bolesti koje su u najmanju ruku značajno pridonijele neposrednom uzroku smrti. S namjerom da procijenimo koliki je stupanj te nepouzdanosti, planiramo provesti daljnja istraživanja.

Za potrebu ovog rada učinjena je *capture-recapture* metoda iz dva izvora podataka – baze podataka bolničkog pobola u HZJZ, registra umrlih pri HZJZ, koja ukazuje da je broj umrlih dobiven na temelju izvještaja o smrti gotovo sigurno podcijenjen, što se i očekuje prema literaturnim podacima (160). Mali broj izvora podataka ograničava interpretaciju rezultata dobivenih na ovaj način, a oni sugeriraju postojanje mogućnosti da je broj stvarno umrlih od SLE od 50% do trostruko veći. Nacionalni registar oboljelih od SLE, odnosno registar oboljelih od sistemskih upalnih bolesti, a prije njega i kooperativne inicijative najvećih klinika u kojima se liječi većina oboljelih od SLE kako je razvidno iz podataka, omogućit će točniji uvid u mortalitet od SLE.

U našem smo modelu analize regionalnih razlika u smrtnosti uključili paralelno s regionalnim razlikama u bolničkom pobolu, uz pretpostavku da bi se mogao iznaći kombinirani indikator populacijskog rizika bolesti. Doista mali broj umrlih priječi značajnost rezultata prostorne i prostorno-vremenske analize koje uključuju u isto vrijeme smrti i hospitalizacije.

Regresijom se može dokazati povezanost relativnog rizika umiranja i hospitalizacija od SLE (**Tablica 18**), no ta je povezanost uglavnom produkt koincidiranja niskog rizika smrtnosti i hospitalizacija od SLE.

Zanimljivo je usporediti rangiranje županija prema standardiziranim stopama hospitalizacija i smrtnosti od SLE. U tablici 14 je prikazana jednostavna suma rangova kao supstitut za navedeni nedostatak kvantitativnih i sofisticiranih metoda detekcije županija s manjim ili većim populacijskim rizikom pobola od SLE.

Ovakvu primjenu rangiranja teritorijalnih jedinica prema sumarnom rangui dvije jednostavne neizravne odrednice težine i učestalosti bolesti nismo pronašli u literaturi, a mislim da je se

može predložiti za navedenu svrhu. Uvidom u prikazane rangove jasno je izdvojena Osječko-baranjska županija koja je po oba ranga visoko rizična. U istoj se detektira i jedan od najznačajnijih klastera bolničkog pobola te nesignifikantni klaster mortaliteta, a pri mapiranju relativnog rizika vizualno se čini da postoje dva klastera pobola od SLE. Za opservirano razdoblje u kojem je zabilježena i viša direktno standardizirana stopa smrtnosti od SLE, a i analiza preživljenja umrlih od SLE ukazuje da Panonska kao i Mediteranska regija odstupaju donekle u odnosu na Sjeverozapadnu Hrvatsku. Očito je da su potrebne daljnje detaljnije prospektivne analize pobola i smrtnosti od SLE kako bi se potvrdile navedene regionalne razlike te pronašao njihov uzrok. Dobro je primijetiti da postoje i županije s vrlo niskim rizikom hospitalizacije, ali visokim rizikom smrtnosti, što se uglavnom odnosi na manje županije koje nemaju veliku učestalost bolesti, a već i mali broj umrlih diže rang u DSMR. Daljnju analizu iziskuje i visoko rangiranje Splitsko-dalmatinske županije prema smrtnosti uz niski rang prema stopi hospitalizacija. Takav status ranga koji kumulativno nije visok upozorava, međutim, da bi na tom području bolest mogla imati teže kliničke manifestacije ili veću stopu komplikacija ili pridruženih obilježja te komorbiditeta koji bi doprinosili većoj smrtnosti. I taj rezultat analize iziskuje daljnje epidemiološke studije.

U potrazi za adekvatnim statističkim metodama u predloženom modelu monitoriranja SLE u našoj populaciji na državnoj razini odabrali smo metode koje se već rutinski koriste u geoepidemiološkim istraživanjima i praćenju nekih zaraznih i nezaraznih, osobito malignih bolesti. S obzirom na napredak i sve bolju dostupnost informacijske tehnologije i sve kvalitetnije baze podataka o oboljelima i umrlima dostupne putem rutinski prikupljenih podataka o smrtnosti i bolničkom pobolu pri HZJZ odlučili smo upotrijebiti prostorno i prostorno-vremensko skeniranje podataka o oboljelima i umrlima od SLE.

Ideja je bila uspostaviti sustav trajnog monitoriranja SLE u populaciji uz otkrivanje eventualnih klastera oboljenja u realnom vremenu, što bi moglo biti ishodište za daljnje detaljnije epidemiološke studije pojavnosti bolesti u Hrvatskoj. U Republici Hrvatskoj do sada nije bilo konkretnih pokušaja integrirane analize geospacijalnog rizika SLE. Prostorno-vremensko skeniranje podataka može, kao što je već utvrđeno, sa značajnom točnošću otkrivati i manje klastere rijetkih bolesti. Od metode klasteriranja ovisi značajnost i točnost prepoznatih klastera (149,161–163). Od dostupnih programskih rješenja za detekciju prostorno-vremenskih klastera smo se odlučili za program SatScan autora Martina Kuldorfa jer se radi o besplatnom programu koji nudi dostatan broj opcija za potrebe ove disertacije. Program je dosta korišten i dobro dokumentiran (148,149) te su poznate njegove dobre i loše strane (163). Uz to, bilo je relativno jednostavno prilagoditi potrebne ulazne podatke u svrhu

korištenja besplatnih internetskih programskih rješenja za geolokaciju podataka, a postoje i gotova skripta za kartografski prikaz. S obzirom na poznat utjecaj izabrane maksimalne veličine klastera na ishod analiza, ostaje pitanje za matematičare i statističare, koja bi bila optimalna vrijednost u našem modelu. S obzirom na nepostojanje jasnog konsenzusa u literaturi, odabrali smo postavljenu standardnu vrijednost od 50% ukupne populacije kao najveći obuhvat jednog klastera. Učinili smo i nekoliko analiza s promijenjenim vrijednostima, ali su u našem modelu klasteri ostali praktički nepromijenjeni, a statistička signifikantnost ustanovljenih razlika rizika po klasterima se nije bitno promijenila, što je vjerojatno rezultat malih brojeva i teritorija te grubljeg rastera geolokacija koji nismo spuštali na razinu još manjih organizacijskih jedinica.

Prostorno vremenska analiza nije pokazala prednosti pred čistom prostornom analizom, uz ogradu da nismo raspolagali adekvatnim populacijskim podacima po analiziranim godinama koji bi odražavali realnu sliku populacije na mikrorazini, iako ni to vjerojatno utjecalo na iskoristivost metode. Još jedno važno pitanje za metodu prostorno-vremenskog skeniranja je i razlučivost mape, tj. veličina osnovne administrativne jedinice kojom se opisuje populacija. Za potrebe istraživanja SLE bili smo mišljenja da prostorne jedinice grada ili općine nude zadovoljavajuću razinu detalja. Zbog nedovoljno preciznih podataka nismo mogli podijeliti Zagreb u manje podjedinice, što je vjerojatno rezultiralo značajnim prostornim klasterom rizika, iako bi se možda pri detaljnoj analizi po područnim uredima dobilo nekoliko klastera ili bi pak klaster izgubio signifikantnost. U budućnosti bi finiji i točniji GIS-podaci mogli biti temelj za još finiju prostorno-vremensku analizu.

Rezultati naših analiza pokazuju da u Hrvatskoj nedvojbeno postoje prostorni klasteri i regije povišenog rizika hospitalizacije od SLE, koji su značajni i mogu se vezati za određene duže vremenske periode. Navedeni se klasteri ne uočavaju standardnim metodama analize učestalosti obolijevanja. Jedan od klastera je smješten u Slavoniji, a drugi u Dalmaciji što se dobro slaže s ostalim učinjenim analizama. Statistička značajnost dobivena u dva prostorna klastera povišenog rizika hospitalizacija je iznimno visoka. Sam model ne omogućava daljnju analizu uzroka razlika i po svojoj je prirodi deskriptivan što se od sustava monitoriranja i očekuje, ali može usmjeriti daljnja istraživanja i analize.

Premda su nađeni i klasteri povećanog rizika smrti od SLE, njihova je značajnost preniska za donošenje prosudbi, iako je iz dodatnih analiza, primjerice analize preživljavanja, jasno da regionalne razlike u obrascima smrtnosti također postoje i mogu biti značajne za planiranje

daljnjih istraživanja. Predloženi sustav populacijskog praćenja SLE ne temelji se na egzaktnom određivanju prevalencije i incidencije bolesti, ali se doima vrlo pouzdan i robustan te reproducibilan u teritorijalno-vremenskoj analizi hospitalizacija. Smatram da se može primijeniti u rutinskom epidemiološkom i javnozdravstvenom radu za detekciju povećanog rizika oboljevanja od SLE na subregionalnim razinama za usmjeravanje daljnjih epidemioloških analiza, osobito onih koje uključuju geospacijalne analize izloženosti okolinskim faktorima rizika, analizu zdravstvenog sustava u cijelosti kao jedan od indikatora regionalnih razlika odnosno jednakosti.

Sastavnice koje čine ovaj model populacijskog nadzora SLE u Hrvatskoj obuhvaćaju:

- kombinaciju mapiranja standardiziranih stopa mortaliteta i bolničkog pobola na županijskoj razini;
- rangiranje kombinacije rangova stope pobola i smrtnosti od SLE na županijskoj razini;
- visokorezolucijske kloroplet mape relativnog rizika smrtnosti i hospitalizacije na razini općina;
- prostorno skeniranje korištenjem diskretnog Poisonovog modela;
- dodatnu analizu razlika na regionalnoj razini korištenjem Poissonove regresije i analize preživljenja;
- automatsku ili poluautomatsku obradu i analizu podataka besplatnim, dostupnim i opisanim standardnim programskim rješenjima.

S obzirom na nabrojano, mislim da se navedeni sustav može predložiti kao standardizirana procedura, odnosno model kojim se provodi populacijsko epidemiološko, ali i javnozdravstveno monitoriranje drugih kroničnih nezaraznih bolesti na nacionalnoj razini.

Predloženi sustav praćenja SLE bi trebao dobro registrirati promjene u učestalosti, vremenskoj i teritorijalnoj distribuciji te ozbiljnosti bolesti, ali i promjene u administriranju, politici i organizaciji zdravstvene službe. Svako detektirano odstupanje od višegodišnjih vrijednosti u ovom modelu će u nastavku iziskivati daljnja usmjerena i dublja epidemiološka i javnozdravstvena istraživanja.

6. ZAKLJUČAK

U Hrvatskoj ne postoje nacionalni populacijski registri oboljelih od autoimunih upalnih bolesti uključno SLE, koji bi bili optimalni izvor podataka za epidemiološko praćenje i analizu bolesti u našoj maloj populaciji.

Izolirano praćenje stopa mortaliteta i pobola od SLE na nacionalnoj razini ne zadovoljava potrebe epidemiološkog i javnozdravstvenog monitoriranja bolesti.

Direktno standardizirane stope smrtnosti i pobola su metode kojima se mogu grubo procijeniti regionalne razlike u učestalosti i težini bolesti zbog niske prostorne rezolucije i ovisnosti o formalnim zemljopisnim granicama. U Hrvatskoj se mogu kvalitetno primijeniti na razini statističkih regija razine NUTS1, dok je već na razini županija (NUTS2) njihova primjena dvojbena zbog malog broja bolesnika.

U Hrvatskoj postoje razlike u direktno standardiziranim specifičnim stopama smrtnosti od SLE na razini statističkih regija.

Površna analiza podataka o umrlima iz više izvora pokazuje da postoji potreba za bitno boljim i točnijim načinom registriranja podataka o smrti oboljelih od SLE.

Analiza preživljenja se pokazala kao dobra nadopuna u analizi značajnosti i obilježja regionalnih razlika registriranih podataka o umrlima od SLE na razini velikih statističkih regija.

Zbog složenosti postavljanja dijagnoze i relativno malog broja centara u kojima se koncentriraju i obrađuju bolesnici i postavlja dijagnoza te zbog učestalih komplikacija bolesti, koje nerijetko iziskuju hospitalizaciju radi opsežnije obrade i liječenja, najbolje je teret bolesti procjenjivati registriranjem i analizom podataka o oboljelima iz registriranih podataka o hospitalizacijama u republici Hrvatskoj.

Analiza administrativnih podataka o hospitalizacijama zbog upalnih reumatskih bolesti je kontroverzna s teorijskog stajališta, ali se pokazala korisnom i u ovoj studiji te u recentno objavljenim radovima uza sve ograde koje bi se mogle odnositi na egzaktnost podataka. Smatramo da standardizirana stopa bolničkog pobola od SLE nije dovoljno točna bez dodatnih izvora za egzaktniju procjenu učestalosti SLE na nekom području, ali mislimo da jest dobar indikator s obzirom na nađenu prostornu korelaciju sa stopom smrtnosti od SLE te odraz ozbiljnosti i pojavnosti i možda odlika same bolesti na nekom teritoriju.

Analiza podataka o umrlim i hospitaliziranim bolesnicima prostornim skeniranjem može detektirati manje klastere povišenog rizika pobola i smrtnosti od SLE. Zbog jako malog broja umrlih od SLE teško je demonstrirati eventualnu statističku značajnost detektiranih klastera,

što se nije pokazalo kao problem pri analizi prostorne pojavnosti klastera hospitalizacije istom metodom.

Vizualnoj eksploratornoj analizi podataka o teritorijalnoj distribuciji bolničkog pobola i smrtnosti od SLE značajno doprinosi mapiranje relativnog rizika smrtnosti i pobola od SLE visoke rezolucije na razini općina. Na istim se mapama mogu iscrtavati i klasteri dobiveni metodom prostornog skeniranja.

Rangiranje županija prema direktno standardiziranim stopama bolničkog pobola i smrtnosti od SLE te konačno rangiranje istih prema sumi rangova može biti dodatna sastavnica inicijalne analize podataka u smislu utvrđivanja regionalnih razlika u smislu procjene ukupnog tereta ili ozbiljnosti koju predstavlja SLE u određenoj teritorijalnoj jedinici.

U disertaciji je uspješno demonstriran model populacijskog praćenja, odnosno monitoriranja SLE, koji uključuje: kombinaciju analize smrtnosti i bolničkog pobola u republici Hrvatskoj standardizacijom te izravnom komparacijom stopa, regionalno rangiranje na razini županija kombinacijom rangova stopa, primjenu vizualne analize mapiranjem relativnog rizika hospitalizacije i mortaliteta visoke rezolucije na koroplet mapama razine općina te utvrđivanje klastera hospitaliziranih i umrlih prostornim i prostornovremenskim skeniranjem primjenom standardiziranih besplatnih informatičkih rješenja.

Prema učinjenoj analizi uočeno je na teritoriju RH nekoliko manjih klastera povećanog pobola od SLE. U najmanje dvije Županije postoji mogućnost većeg populacijskog rizika pobola od SLE. Uspješno su prikazane i regionalne razlike u pobolu i smrtnosti u 3 hrvatske statističke regije.

7. SAŽETAK

SLE je složena i rijetka bolest, tipični predstavnik kroničnih multisistemskih autoimunih bolesti. U ovoj studiji prikazujemo model populacijskog monitoriranja SLE u Hrvatskoj. Utvrdili smo da su standardizirani indeksi prevalencije i mortaliteta nesenzitivni u detekciji regionalnih razlika u morbiditetu i mortalitetu od SLE. Postojeći rutinski prikupljeni podaci u HZJZ se predlažu kao osnovni set podataka za daljnju analizu.

U Hrvatskoj su od 2002. do 2007. godine registrirane 2372 hospitalizacije 1067 bolesnika s otpusnim dijagnozama SLE (MKB X kodovi M32.1 do M32.9) uz omjer žena i muškaraca 6:1 u incidentnim hospitalizacijama. 148 podataka o hospitalizacijama je izostavljeno zbog neadekvatnosti ili nedostatnosti podataka ili nehrvatskog državljanstva. U istom je razdoblju zabilježeno 78 smrti povezanih sa SLE, od čega 65 žena i 13 muškaraca. Zabilježene stope bolničkog pobola i smrtnosti su direktno standardizirane na Europsku standardnu populaciju. DSMR za SLE ukazuje na nešto viši mortalitet u Panonskoj i Mediteranskoj regiji Hrvatske. DSHR za SLE ukazuje na učestalije hospitalizacije zbog SLE u Sjeverozapadnoj regiji Hrvatske. Hospitalizacije bolesnika u Sjeverozapadnoj regiji Hrvatske su u prosijeku kraće nego u bolesnika u Panonskoj i Mediteranskoj regiji. Podaci o smrtima i hospitalizacijama su vizualizirani na koroplet mapama relativnog rizika baziranih na razini općina. Prostorno skeniranje podataka o hospitalizacijama s programom SatScan temeljeno na diskretnom Poissonovom modelu upućuje na postojanje dva statistički značajna klastera, u središnjoj Dalmaciji te u istočnoj Slavoniji. Istom metodom nisu detektirani statistički značajni klasteri povećanog rizika smrtnosti od SLE, vjerojatno zbog malog broja umrlih. DSMR i DSHR su izračunate i na razini županija koje su pritom rangirane, a rangovi zbrajani kako bi se dobio sintetski rang kojim se procjenjuje ukupni „populacijski rizik“ od SLE. Kombiniranim rangom se ističe Osječko Baranjska županija, moguće i zbog povećanog opterećenja bolešću u regiji. Izravno standardizirane stope hospitalizacija i smrtnosti vezane uz SLE, vizualna analiza koroplet mapa relativnog rizika smrtnosti i hospitalizacija od SLE na rezoluciji razine općina, rangiranje na županijskoj razini prema navedenim stopama, kumulativno rangiranje županija, usporedba regija prema DSMR i DSHR uz analizu preživljenja i Poissonovu regresijsku analizu te konačno spacijalna analiza rizika prostornim skeniranjem čine sastavnice jeftinog, jednostavnog i učinkovitog sustava monitoriranja koji može kumulativno detektirati regionalne varijacije u prevalenciji, težini i prezentaciji bolesti, ali također detektira razlike vezane uz javno zdravstvena pitanja.

8. ABSTRACT

Miroslav Mayer

The SLE surveillance model using hospital morbidity and mortality data mapping

SLE is a rare flagship chronic systemic autoimmune disease. We present a new model of population based SLE monitoring in Croatia. We found prevalence and mortality to be insensitive to detect regional differences in disease related morbidity and mortality. Existing administrative, routinely collected mortality and morbidity data in Croatian Institute of Public Health were proposed as a basic dataset for further analysis.

2372 hospitalizations of 1067 patients with discharge diagnoses of SLE (ICD codes M32.1-32.9) were registered in Croatia from 2002-2007 with female to male ratio 6,1 (incident hospitalizations). 148 hospitalizations had to be omitted from further analysis due to missing or inadequate data, or non-Croatian citizenship. 78 SLE related death cases (65 female and 13 male) were noted in the same period. Observed disease specific mortality and hospitalization rates (DSMR and DSHR) were directly standardized using European standard 100000 population. DSMR suggest higher mortality rates in Panonian and Mediterranean regions of Croatia. DSHR suggest higher hospitalization rates in northwestern Croatia. Hospitalizations in patients from northwestern Croatia were shorter than in patients living in Mediterranean and Panonian region. Visualisation of mortality and hospitalization data were presented using choropleth maps of municipality based relative risk for SLE related hospitalizations and mortality. Space scanning of municipality based hospitalization data with SatScan using discrete Poissons method indicate that there are two significant clusters with increased risk of SLE related hospitalizations in Croatia. Same method has not been able to detect significant clusters of SLE related mortality probably due to the low total counts. DSMR and DSHR were also calculated on the county level. Counties were ranked according to both rates and the ranks were combined giving synthetic rank estimating total „population risk“ of SLE. The highest combined rank has been noted in Osječko Baranjska county. DSMR and DSHR, visual analysis of mapped data of relative risk for SLE related death or hospitalization, county based ranking according to the DSMR and DSHR, cumulative county ranks, regionally based differences in DSMR and DSHR coupled with survival analysis and Poissons regression and finally spatial scan analysis present components of the simple, cheap and effective monitoring system able to detect differences and regional variations in disease prevalence, presentation and severity which could be of important regional public health issues.

9. LITERATURA

1. Bosnić D. [The history of systemic lupus erythematosus]. *Reumatizam*. 2009;56(2):9–15.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. November 1982;25(11):1271–7.
3. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. September 1997;40(9):1725.
4. Petri M. Review of classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. May 2005;31(2):245–254, vi.
5. Somogyi L, Cikes N, Marusić M. Evaluation of criteria contributions for the classification of systemic lupus erythematosus. *Scand. J. Rheumatol*. 1993;22(2):58–62.
6. Snow J. On the mode of communication of cholera. John Churchill; 1855.
7. Solomon DJ, Henry RC, Hogan JG, Van Amburg GH, Taylor J. Evaluation and implementation of public health registries. *Public Health Rep*. 1991;106(2):142–50.
8. Bloom S. Registries in chronic disease: coming your way soon? *Rheumatology*. January 1, 2011;50(1):4 –5.
9. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res*. September 1995;8(3):137–45.
10. Lahita RG. *Systemic Lupus Erythematosus*, Third Edition. 3rd ed. Academic Press; 1998.
11. Doherty NE, Siegel RJ. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *American Heart Journal*. December 1985;110(6):1257–65.
12. Frostegård J. Systemic lupus erythematosus and cardiovascular disease. *Lupus*. May 1, 2008;17(5):364 –367.
13. Frostegård J. SLE, atherosclerosis and cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine*. June 1, 2005;257(6):485–95.
14. Cikes N, Bosnic D, Sentic M. Non-MS autoimmune demyelination. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. November 2008;110(9):905–12.
15. Xuan Z, Yi D, Fu-Lin T, Fen-Chun Z. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus in a hospital-based study of 171 cases the possible therapeutic role of intrathecal therapy. *J Clin Rheumatol*. December 1999;5(6):314–9.

16. Sargent JS, Lockshin MD, Klempner MS, Lipsky BA. Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. Therapy and prognosis. *Am J Med.* May 1975;58(5):644–54.
17. Sanna G, Bertolaccini ML, Mathieu A. Central nervous system lupus: a clinical approach to therapy. *Lupus.* 2003;12(12):935–42.
18. Sanna G, Bertolaccini ML, Khamashta MA. Neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus: current therapeutic approach. *Curr Pharm Des.* 2008;14(13):1261–9.
19. Navarrete MG, Brey RL. Neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus. *Curr Treat Options Neurol.* September 2000;2(5):473–85.
20. Moskowitz N. Systemic lupus erythematosus of the central nervous system: 1. Classification, epidemiology, pathology, diagnosis, and therapy. *Mt Sinai J Med.* March 1988;55(2):147–53.
21. Hanly JG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am.* May 2005;31(2):273–98, vi.
22. Futrell N, Schultz LR, Millikan C. Central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Neurology.* September 1992;42(9):1649–57.
23. Borowska-Lehman J, Bakowska A, Michowska M, Rzepko R, Izycka E, Chrostowski L. Antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus--immunomorphological study of the central nervous system; case report. *Folia Neuropathol.* 1995;33(4):231–3.
24. Bernatsky S, Clarke A, Gladman DD, Urowitz M, Fortin PR, Barr SG, et al. Mortality related to cerebrovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(12):835–9.
25. Mayer M, Cerovec M, Radoš M, Čikeš N. Antiphospholipid syndrome and central nervous system. *Clinical Neurology and Neurosurgery [Internet].* April 2010; Retrieved from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846710000946>
26. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. *Neurology.* August 14, 2001;57(3):496–500.
27. Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J. Rheumatol.* May 2003;30(5):985–92.
28. Seshan SV, Jennette JC. Renal disease in systemic lupus erythematosus with emphasis on classification of lupus glomerulonephritis: advances and implications. *Journal Information.* 2009;133(2).
29. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Mortality risks associated with specific clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* June 24, 1996;156(12):1337–44.

30. Wang LC, Yang YH, Lu MY, Chiang BL. Retrospective analysis of mortality and morbidity of pediatric systemic lupus erythematosus in the past two decades. *J Microbiol Immunol Infect.* September 2003;36(3):203–8.
31. Wade S, Tikly M, Hopley M. Causes and predictors of death in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* September 2007;46(9):1487–91.
32. Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 1991;11(3):127–32.
33. Suleiman AB, Morad Z, Tong CT. Mortality in SLE nephritis. *Ann Acad Med Singapore.* January 1987;16(1):175–8.
34. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Ugalde J, Aguirre C. High impact of antiphospholipid syndrome on irreversible organ damage and survival of patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med.* January 12, 2004;164(1):77–82.
35. Patel M, Clarke AM, Bruce IN, Symmons DP. The prevalence and incidence of biopsy-proven lupus nephritis in the UK: Evidence of an ethnic gradient. *Arthritis Rheum.* September 2006;54(9):2963–9.
36. Goldblatt F, Chambers S, Rahman A, Isenberg DA. Serious infections in British patients with systemic lupus erythematosus: hospitalisations and mortality. *Lupus.* July 2009;18(8):682–9.
37. Ginzler EM. Clinical manifestations of disease activity, its measurement, and associated morbidity in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* October 1991;3(5):780–8.
38. Edwards CJ, Lian TY, Badsha H, Teh CL, Arden N, Chng HH. Hospitalization of individuals with systemic lupus erythematosus: characteristics and predictors of outcome. *Lupus.* 2003;12(9):672–6.
39. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcon GS, Friedman AW, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus.* 2002;11(3):152–60.
40. Khamashta M. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* August 2006;20(4):685–94.
41. Rubbert A, Pirner K, Wildt L, Kalden JR, Manger B. Pregnancy course and complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Reprod Immunol.* December 1992;28(3-4):205–7.
42. Nossent HC, Swaak TJ. Systemic lupus erythematosus. VI. Analysis of the interrelationship with pregnancy. *J Rheumatol.* June 1990;17(6):771–6.
43. Moroni G, Ponticelli C. The risk of pregnancy in patients with lupus nephritis. *J Nephrol.* April 2003;16(2):161–7.

44. Georgiou PE, Politi EN, Katsimbri P, Sakka V, Drosos AA. Outcome of lupus pregnancy: a controlled study. *Rheumatology (Oxford)*. September 2000;39(9):1014–9.
45. El-Sayed YY, Lu EJ, Genovese MC, Lambert RE, Chitkara U, Druzin ML. Central nervous system lupus and pregnancy: 11-year experience at a single center. *J Matern Fetal Neonatal Med*. August 2002;12(2):99–103.
46. Kao AH, Manzi S, Ramsey-Goldman R. Review of ACR hematologic criteria in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2004;13(11):865–8.
47. Schmutz M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. November 2003;143(5):666–9.
48. Pujol M, Ribera A, Vilardell M, Ordi J, Feliu E. High prevalence of platelet autoantibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol*. January 1995;89(1):137–41.
49. Pasangna J, Lim CB, Duraisamy G, Lajin I. Significance of autoimmune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenia (Evans' syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Malays J Pathol*. June 1994;16(1):79–82.
50. Kuzmanova SI. The macrophage activation syndrome: a new entity, a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Folia Med (Plovdiv)*. 2005;47(1):21–5.
51. Duran S, Apte M, Alarcon GS, Marion MC, Edberg JC, Kimberly RP, et al. Features associated with, and the impact of, hemolytic anemia in patients with systemic lupus erythematosus: LX, results from a multiethnic cohort. *Arthritis Rheum*. September 15, 2008;59(9):1332–40.
52. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J. Thromb. Haemost*. February 2006;4(2):295–306.
53. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. April 2002;46(4):1019–27.
54. Nesher G, Breuer GS, Temprano K, Moore TL, Dahan D, Baer A, et al. Lupus-associated pancreatitis. *Semin Arthritis Rheum*. February 2006;35(4):260–7.
55. Vergara-Fernandez O, Zeron-Medina J, Mendez-Probst C, Salgado-Nesme N, Borja-Cacho D, Sanchez-Guerrero J, et al. Acute abdominal pain in patients with systemic lupus erythematosus. *J Gastrointest Surg*. July 2009;13(7):1351–7.
56. Passam FH, Diamantis ID, Perisinaki G, Saridaki Z, Kritikos H, Georgopoulos D, et al. Intestinal ischemia as the first manifestation of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum*. August 2004;34(1):431–41.

57. Lian TY, Edwards CJ, Chan SP, Chng HH. Reversible acute gastrointestinal syndrome associated with active systemic lupus erythematosus in patients admitted to hospital. *Lupus*. 2003;12(8):612–6.
58. Fraenkel L, Simms RW. The clinical significance of liver disease in systemic lupus erythematosus. *J Clin Rheumatol*. February 1996;2(1):23–8.
59. Chowdhary VR, Crowson CS, Poterucha JJ, Moder KG. Liver involvement in systemic lupus erythematosus: case review of 40 patients. *J Rheumatol*. November 2008;35(11):2159–64.
60. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, et al. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology*. 2008;47(9):1373–1378.
61. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2008;8(1):24–8.
62. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Infections and SLE. *Autoimmunity*. November 2005;38(7):473–85.
63. Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol*. August 2003;25(1):29–40.
64. Barash J, Dushnitzky D, Sthoeger D, Bardenstein R, Barak Y. Human parvovirus B19 infection in children: uncommon clinical presentations. *Isr Med Assoc J*. October 2002;4(10):763–5.
65. Rugienė R, Dadonienė J, Aleknavičius E, Tikuišis R, Distler J, Schett G, et al. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. *Clin Rheumatol*. January 2011;30(3):373–80.
66. Solans-Laqué R, Pérez-Bocanegra C, Salud-Salvia A, Fonollosa-Plá V, Rodrigo MJ, Armadans L, et al. Clinical significance of antinuclear antibodies in malignant diseases: association with rheumatic and connective tissue paraneoplastic syndromes. *Lupus*. March 1, 2004;13(3):159–164.
67. Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years: disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J Rheumatol*. April 1999;26(4):816–25.
68. Calvo-Alen J, Alarcon GS, Burgard SL, Burst N, Bartolucci AA, Williams HJ. Systemic lupus erythematosus: predictors of its occurrence among a cohort of patients with early undifferentiated connective tissue disease: multivariate analyses and identification of risk factors. *J Rheumatol*. March 1996;23(3):469–75.
69. Cervera R, Piette J-C, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, et al. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum*. April 2002;46(4):1019–27.

70. Stricker RB, Davis JA, Gershow J, Yamamoto KS, Kiproff DD. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmapheresis era. *J Rheumatol*. September 1992;19(9):1469–73.
71. Franchini M, Montagnana M, Targher G, Lippi G. Reduced von Willebrand Factor-Cleaving Protease Levels in Secondary Thrombotic Microangiopathies and Other Diseases. *Semin Thromb Hemost*. November 2007;33(8):787–97.
72. Dubois EL. Serologic abnormalities in spontaneous and drug-induced systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. June 1975;2(2):204–14.
73. Maddison PJ. Antinuclear antibodies to RNA-binding proteins in SLE. *Rheumatol Int*. 1991;11(3):109–12.
74. Ludivico CL, Zweiman B, Myers AR, Hebert J, Green PA. Predictive value of anti-DNA antibody and selected laboratory studies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. December 1980;7(6):843–9.
75. Worrall JG, Snaith ML, Batchelor JR, Isenberg DA. SLE: a Rheumatological View. Analysis of the Clinical Features, Serology and Immunogenetics of 100 SLE Patients During Long-term Follow-up. *QJM*. March 1, 1990;74(3):319–330.
76. Kristensen BO. ANA and antihypertensive drugs. Any clinical importance? *Dan Med Bull*. December 1987;34 Suppl 1:18–20.
77. Aggarwal A, Singh RR, Kumar A, Misra R, Malaviya AN. Occurrence of systemic autoimmune disorders & autoantibodies in house-hold contacts of patients with systemic lupus erythematosus. *Indian J Med Res*. April 1991;94:96–8.
78. Wallace DJ, Hahn B, Dubois EL. *Dubois' lupus erythematosus*. Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
79. Cervera R, Font J, Asherson RA. Antiphospholipid antibodies: guidelines for determination. *J Clin Rheumatol*. December 1997;3(6):368–74.
80. Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, Salvador G, Segura S, Botero JC, et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus*. 2004;13(10):777–83.
81. Olsen ML, Goldstein R, Arnett FC, Duvic M, Pollack M, Reveille JD. C4A gene deletion and HLA associations in black Americans with systemic lupus erythematosus. *Immunogenetics*. 1989;30(1):27–33.
82. Petri M, Watson R, Winkelstein JA, McLean RH. Clinical expression of systemic lupus erythematosus in patients with C4A deficiency. *Medicine (Baltimore)*. July 1993;72(4):236–44.
83. Araujo MN, Silva NP, Andrade LE, Sato EI, Gerbase-DeLima M, Leser PG. C2 deficiency in blood donors and lupus patients: prevalence, clinical characteristics and HLA-associations in the Brazilian population. *Lupus*. 1997;6(5):462–6.

84. Cavazzana I, Manuela N, Irene C, Barbara A, Sara S, Orietta BM, et al. Complement activation in anti-phospholipid syndrome: A clue for an inflammatory process? *Journal of Autoimmunity*. March;28(2-3):160–4.
85. Pierangeli SS, Girardi G, Vega-Ostertag M, Liu X, Espinola RG, Salmon J. Requirement of activation of complement C3 and C5 for antiphospholipid antibody-mediated thrombophilia. *Arthritis Rheum*. July 2005;52(7):2120–4.
86. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, Sunku J, O’Fallon WM, Gabriel SE. Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992. *Arthritis Rheum*. January 1999;42(1):46–50.
87. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibanez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. November 2008;35(11):2152–8.
88. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases*. December 2008;69(01):20–8.
89. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Pijoan JI, Garmendia M, Villar I, Martinez-Berriotxo A, et al. Effect of antimalarials on thrombosis and survival in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2006;15(9):577–83.
90. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarziputtini P, et al. Long-Term Prognosis and Causes of Death in Systemic Lupus Erythematosus. *The American Journal of Medicine*. August 2006;119(8):700–6.
91. Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2002;41(10):1095.
92. Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus. Long-term followup of an inception cohort. *Arthritis Rheum*. October 1995;38(10):1492–9.
93. Trager J, Ward MM. Mortality and causes of death in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. September 2001;13(5):345–51.
94. Nossent J, Cikes N, Kiss E, Marchesoni A, Nasonova V, Mosca M, et al. Current causes of death in systemic lupus erythematosus in Europe, 2000--2004: relation to disease activity and damage accrual. *Lupus*. 2007;16(5):309–17.
95. Moss KE, Ioannou Y, Sultan SM, Haq I, Isenberg DA. Outcome of a cohort of 300 patients with systemic lupus erythematosus attending a dedicated clinic for over two decades. *Ann Rheum Dis*. May 2002;61(5):409–13.
96. Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RW. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1999;8(3):188–96.
97. Specker C, Becker A, Lakomek HJ, Bach D, Grabensee B. [Systemic lupus erythematosus in men--a different prognosis?]. *Z Rheumatol*. December 1994;53(6):339–45.

98. Danchenko N, Satia J, Anthony M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *lupus*. May 2006;15(5):308–18.
99. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990–1999. *Arthritis Rheum*. May 2007;57(4):612–8.
100. Walsh SJ, DeChello LM. Geographical variation in mortality from systemic lupus erythematosus in the United States. *Lupus*. 2001;10(9):637–46.
101. Stahl-Hallengren C, Jonsen A, Nived O, Sturfelt G. Incidence studies of systemic lupus erythematosus in Southern Sweden: increasing age, decreasing frequency of renal manifestations and good prognosis. *J Rheumatol*. March 2000;27(3):685–91.
102. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. December 2002;16(5):847–58.
103. Nossent HC. Systemic lupus erythematosus in the Arctic region of Norway. *J Rheumatol*. March 2001;28(3):539–46.
104. Nightingale AL, Farmer RD, De Vries CS. Systemic lupus erythematosus prevalence in the UK: methodological issues when using the General Practice Research Database to estimate frequency of chronic relapsing-remitting disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. February 2007;16(2):144–51.
105. Naleway AL, Davis ME, Greenlee RT, Wilson DA, McCarty DJ. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in rural Wisconsin. *Lupus*. 2005;14(10):862–6.
106. Mok CC, To CH, Ho LY, Yu KL. Incidence and mortality of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population, 2000–2006. *J Rheumatol*. October 2008;35(10):1978–82.
107. McCarty DJ, Manzi S, Medsger TA, Ramsey-Goldman R, LaPorte RE, Kwok CK. Incidence of systemic lupus erythematosus. Race and gender differences. *Arthritis Rheum*. September 1995;38(9):1260–70.
108. Lopez P, Mozo L, Gutierrez C, Suarez A. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in a northern Spanish population: gender and age influence on immunological features. *Lupus*. 2003;12(11):860–5.
109. Jimenez S, Cervera R, Font J, Ingelmo M. The epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Clin Rev Allergy Immunol*. August 2003;25(1):3–12.
110. Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum*. April 1995;38(4):551–8.
111. Hopkinson ND, Doherty M, Powell RJ. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Nottingham, UK, 1989–1990. *Br J Rheumatol*. February 1993;32(2):110–5.

112. Hopkinson N. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. December 1992;51(12):1292–4.
113. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Tamblyn R, Feldman DE, Clarke AE. A population-based assessment of systemic lupus erythematosus incidence and prevalence--results and implications of using administrative data for epidemiological studies. *Rheumatology (Oxford)*. December 2007;46(12):1814–8.
114. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. March 2010;9(5):A277–A287.
115. Petri M, Genovese M. Incidence of and risk factors for hospitalizations in systemic lupus erythematosus: a prospective study of the Hopkins Lupus Cohort. *J Rheumatol*. October 1992;19(10):1559–65.
116. Mayer M, Bosnić D, Anić B, Sentić M, Markeljević J, Tomić B, et al. Analiza hospitalizacija zbog SLE u Hrvatskoj. Sedmi godišnji kongreshrvatskoga reumatološkog društva. 2005;
117. Mayer M, Čorić T, Ljubičić M, Bosnic D, Anic B, Sentic M, et al. Geographical variation in mortality from SLE in Croatia. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(Suppl II):285.
118. Mayer M, Čorić T, Premik M, Truden P, Čikeš N. A comparison of SLE related deaths in Croatia and Slovenia. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(Suppl II):632.
119. Fernandez M, Calvo-Alen J, Alarcon GS, Roseman JM, Bastian HM, Fessler BJ, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort (LUMINA): XXI. Disease activity, damage accrual, and vascular events in pre- and postmenopausal women. *Arthritis Rheum*. June 2005;52(6):1655–64.
120. Duran S, Gonzalez LA, Alarcon GS. Damage, accelerated atherosclerosis, and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: lessons from LUMINA, a multiethnic US cohort. *J Clin Rheumatol*. December 2007;13(6):350–3.
121. Chaiamnuay S, Bertoli AM, Roseman JM, McGwin G, Apte M, Duran S, et al. African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). *Ann Rheum Dis*. May 2007;66(5):618–22.
122. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*. 2004;3(6):423–53.
123. Molokhia M, McKeigue PM, Cuadrado M, Hughes G. Systemic lupus erythematosus in migrants from west Africa compared with Afro-Caribbean people in the UK. *Lancet*. May 5, 2001;357(9266):1414–5.
124. Ritz B, Tager I, Balmes J. Can lessons from public health disease surveillance be applied to environmental public health tracking? *Environ. Health Perspect*. March 2005;113(3):243–9.

125. Brooke EM. The current and future use of registries in health information systems [Internet]. World Health Organization Geneva; 1974 [cited July 21, 2011]. Retrieved from: http://whqlibdoc.who.int/offset/WHO_OFFSET_8.pdf
126. Bellow M. Case registers. *Public Health Rep.* 1949;(64):1148 – 1158.
127. Thacker S, Parrish R, Trowbridge F. A method for evaluate systems of epidemiologic surveillance. *World Health Statistics Quarterly.* 1988;(41):11–8.
128. Weddell JM. Registers and registries: a review. *Int J Epidemiol.* 1973;2(3):221–8.
129. Pedersen E. Some uses of the cancer registry in cancer control. *Br J Prev Soc Med.* April 1962;16:105–10.
130. Lu L-J, Wallace DJ, Navarra SV, Weisman MH. Lupus Registries: Evolution and Challenges. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* February 2010;39(4):224–45.
131. Miedema HS, Van der Linden SM, Rasker JJ, Valkenburg HA. National database of patients visiting rheumatologists in The Netherlands: the standard diagnosis register of rheumatic diseases. A report and preliminary analysis. *Rheumatology.* May 1, 1998;37(5):555 –561.
132. Ward MM, Pajevic S, Dreyfuss J, Malley JD. Short-term prediction of mortality in patients with systemic lupus erythematosus: Classification of outcomes using random forests. *Arthritis Care & Research.* February 15, 2006;55(1):74–80.
133. Nightingale AL, Farmer RDT, De Vries CS. Incidence of clinically diagnosed systemic lupus erythematosus 1992–1998 using the UK General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* September 1, 2006;15(9):656–61.
134. Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990–1999. *Arthritis Care & Research.* May 15, 2007;57(4):612–8.
135. Nightingale AL, Farmer RDT, De Vries CS. Systemic lupus erythematosus prevalence in the U.K.: methodological issues when using the General Practice Research Database to estimate frequency of chronic relapsing–remitting disease. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety.* February 1, 2007;16(2):144–51.
136. Zink A, Fischer-Betz R, Thiele K, Listing J, Huscher D, Gromnica-Ihle E, et al. Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: results from the national database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Lupus.* July 1, 2004;13(7):529 –536.
137. Zink A, Listing J, Klindworth C, Zeidler H. The national database of the German Collaborative Arthritis Centres: I. Structure, aims, and patients. *Annals of the Rheumatic Diseases.* March 1, 2001;60(3):199 –206.
138. Bernatsky S, Lix L, Hanly JG, Hudson M, Badley E, Peschken C, et al. Surveillance of systemic autoimmune rheumatic diseases using administrative data. *Rheumatol Int.* July 2010;31(4):549–54.

139. Tomić B, Mayer M, Cikes N, Kuzman M. [Hospitalization for systemic connective tissue diseases in Croatia in 1997: examples of the use of hospital morbidity registry data bases]. *Lijec Vjesn.* February 2001;123(1-2):4–8.
140. Mayer M. [Mortality characteristics in people with systemic lupus erythematosus]. *Reumatizam.* 2009;56(2):44–9.
141. REPUBLIKA HRVATSKA - DRŽAVNI ZAVOD ZA STATISTIKU [Internet]. [cited March 25, 2012]. Retrieved from: <http://www.dzs.hr/>
142. 19 Age Groups - Standard Populations - SEER Datasets [Internet]. [cited August 4, 2010]. Retrieved from: <http://seer.cancer.gov/stdpopulations/stdpop.19ages.html>
143. Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. World Health Organization Geneva; 2001.
144. Državni zavod za statistiku. Nacionalna klasifikacija prostornih jedinica za statistiku (NKPJS). *Narodne novine.* 2007;(35):1120.
145. European parliament. REGULATION (EC) No1059/2003 of THE European parliament and of the Council of 26 May 2003 on the establishment of a common classification of territorial units for statistics (NUTS). *Official Journal of the European Union.* June 21, 2003;(L 154):2–41.
146. Hochberg MC. Mortality from systemic lupus erythematosus in England and Wales, 1974-1983. *Br J Rheumatol.* December 1987;26(6):437–41.
147. SaTScan - Software for the spatial, temporal, and space-time scan statistics [Internet]. [cited May 17, 2012]. Retrieved from: <http://www.satscan.org/>
148. Kulldorff M. A spacial scan statistic. *Commun.Statist-Theory meth.* 1997;6(26):1481–96.
149. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med.* April 30, 1995;14(8):799–810.
150. GPS Visualizer's Easy Batch Geocoder: Convert street addresses to coordinates [Internet]. [cited July 16, 2011]. Retrieved from: <http://www.gpsvisualizer.com/geocoder/>
151. KML | OGC(R) [Internet]. [cited July 16, 2011]. Retrieved from: <http://www.opengeospatial.org/standards/kml/>
152. Doll R, Cook P. Summarizing indices for comparison of cancer incidence data. *International Journal of Cancer.* May 15, 1967;2(3):269–79.
153. SPSS for Windows. Chicago: SPSS Inc; 2001.
154. Cameron AC, Trivedi PK. *Regression Analysis of Count Data.* Cambridge University Press; 1998.

155. Vapattanawong P, Prasartkul P. Under-registration of deaths in Thailand in 2005–2006: results of cross-matching data from two sources. *Bull World Health Organ*. November 1, 2011;89(11):806–12.
156. Corrao G, Bagnardi V, Vittadini G, Favilli S. Capture-recapture methods to size alcohol related problems in a population. *J Epidemiol Community Health*. August 2000;54(8):603–10.
157. View SaTScan Clusters on Google Maps [Internet]. [cited June 15, 2012]. Retrieved from: <https://epivue.cphi.washington.edu/epivue/LoadSatscanClustersServlet>
158. Bernatsky S, Linehan T, Hanly JG. The Accuracy of Administrative Data Diagnoses of Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* [Internet]. May 1, 2011 [cited May 22, 2011]; Retrieved from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21532057>
159. Calvo-Alén J, Alarcón GS, Campbell R, Fernández M, Reveille JD, Cooper GS. Lack of recording of systemic lupus erythematosus in the death certificates of lupus patients. *Rheumatology (Oxford)*. September 2005;44(9):1186–9.
160. Calvo-Alén J, Alarcón GS, Campbell R, Fernández M, Reveille JD, Cooper GS. Lack of Recording of Systemic Lupus Erythematosus in the Death Certificates of Lupus Patients. *Rheumatology*. January 9, 2005;44(9):1186–9.
161. Walsh SJ, Fenster JR. Geographical clustering of mortality from systemic sclerosis in the Southeastern United States, 1981-90. *J. Rheumatol*. December 1997;24(12):2348–52.
162. Hjalmar U, Kulldorff M, Gustafsson G, Nagarwalla N. Childhood leukaemia in Sweden: using GIS and a spatial scan statistic for cluster detection. *Stat Med*. May 15, 1996;15(7-9):707–15.
163. Wheeler DC. A comparison of spatial clustering and cluster detection techniques for childhood leukemia incidence in Ohio, 1996-2003. *Int J Health Geogr*. 2007;6:13.

10. ŽIVOTOPIS

Rođen u Zagrebu 31.05.1969. Oženjen, otac dvoje djece. Maturirao 1988. g. Diplomirao na Medicinskom fakultetu u Zagrebu 1996. godine. Pripravnički staž u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Položio državni ispit 1999. g. Specijalističko usavršavanje u Klinici za unutarnje bolesti KBC Zagreb. Položio specijalistički ispit iz interne medicine 2004. godine Položio uži specijalistički ispit iz reumatologije 2008. godine .

Radno iskustvo stekao u: HZJZ, Domu Zdravlja Novi Marof i u Klinici za unutarnje bolesti KBC Zagreb. Tijekom 1997. i 1998. tijekom pripravničkog staža u HZJZ sudjelujem u tekućim poslovima i na nekoliko znanstvenih radova i projektu izbora indikatora zdravstvene informatike i telematike.

Od 1995. u Zavodu za kliničku imunologiju i reumatologiju Klinike za unutarnje bolesti KBC-a Zagreb sudjelujem u radu odjela i ambulate te na izradi znanstvenih i stručnih radova. 2003. završio sam First EULAR Course on SLE“ u San Miniato – Italija, kojem sam prisustvovao uz stipendiju Europske lige protiv reumatizma. Od 2002. do 2005. godine polazim doktorski studij na Medicinskom fakultetu u Zagrebu, 2006. upisujem kao prva generacija EULAR On-line Course on Rheumatic Diseases, 2006. završio EULAR 9th Postgraduate Course in Rheumatology održan u Varšavi, 2007. Intensive Course in Applied Epidemiology – Aberdeen. Od 2009 do 2012. završio nekoliko međunarodnih i domaćih tečajeva te sudjelovao više puta kao instruktor na tečajevima primjene ultrazvuka u reumatologiji te ultrazvuka u hitnoj i intenzivnoj medicini. Član sam Hrvatskoga liječničkog zbora, Hrvatskoga reumatološkog društva i Hrvatske liječničke komore. Član sam tokom niza godina Europskog odbora za edukaciju ESCET kao mlađi član (EURORITS). Više godina koordinator za provođenje programa specijalizacije iz interne medicine na Klinici za unutarnje bolesti KBC Zagreb. Bio sam članom organizacijskih odbora više domaćih i međunarodnih skupova. Koautor sam dvadesetak indeksiranih radova.